

**Univerzity Karlovy v Praze**

**Filozofická fakulta**

**Katedra psychologie**



# **Diplomová práce**

**Bc. Monika Vaníčková**

**Vaskulární změny a atrofie hipokampů v Enhanced Cued Recall  
testu**

**Vascular changes and hippocampal atrophy in Enhanced Cued  
Recall test**

Praha 2016

Vedoucí práce: doc. PhDr. Petr Kulišťák, Ph.D.

Děkuji konzultantovi práce MUDr. Martinu Vyhnálkovi, Ph.D. za cenné připomínky a za čas věnovaný konzultacím. Dále bych chtěla poděkovat doc. PhDr. Petru Kulišťákovi, Ph.D. za konzultace a podporu při psaní práce. Také děkuji Mgr. Hance Markové za to, že jsem se od ní mohla učit během stáže. Mé poděkování patří také pacientům Kognitivního centra při Neurologické klinice 2. LF UK a FN v Motole, bez nichž by tato práce nemohla vzniknout. A děkuji svým nejbližším za podporu při psaní práce.

*Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně, že jsem řádně citovala všechny použité prameny a literaturu a že práce nebyla využita v rámci jiného vysokoškolského studia či k získání jiného nebo stejného titulu.*

*V Praze dne 27.7.2016*

.....  
*Bc. Monika Vaníčková*

**Abstrakt:**

V teoretické části práce bylo pojednáno o paměti a jejím testování, paradigmatu kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky, Alzheimerově nemoci a vaskulární demenci.

Cílem práce bylo prozkoumat souvislost změn bílé hmoty a atrofie hipokampů s výkonem v Enhanced Cued Recall testu. Při použití parciálních neparametrických korelací s kontrolou proměnných věku a Fazekase byly nalezeny středně silné statisticky významné korelace objemu pravého a levého hipokampu se skórem spontánního a celkového vybavení. Korelace skóru Fazekase se skóry testu ECR při kontrole proměnných věku, objemu pravého a objemu levého hipokampu nebyly signifikantní.

**Klíčová slova:**

atrofie hipokampů, změny bílé hmoty, vybavení s vodítky, ECR

**Abstract:**

Memory structure, memory assessment, Grober-Buschke paradigm, Alzheimer disease, and vascular dementia were discussed in the first part of the present thesis.

Present study aims to examine the relationship between white matter changes, hippocampal atrophy and the performance in Enhanced Cued Recall test in nondemented geriatric population (n = 104). Partial nonparametric correlations were used while controlling for age and Fazekas score. Medium correlations were found between left/right hippocampal volumes and free and total recall. No correlations were found between Fazekas score and ECR scores while controlling for age and left and right hippocampal volumes.

**Keywords:**

hippocampal atrophy, white matter changes, cued recall, ECR

## Obsah

Seznam použitých zkratk:	8
Úvod.....	10
I. TEORETICKÁ ČÁST.....	11
1. Paměť a její testování.....	11
1.1 Koncepty dělení paměti .....	11
1.2 Mozkové koreláty deklarativní paměti .....	15
1.3 Neuropsychologické testování paměti .....	17
1.4 Paradigma kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky .....	17
1.5 Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) .....	18
1.6 Enhanced Cued Recall test .....	19
1.7 Odlišné profily výkonu v testech s paradigmatickým kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky.....	21
2. Kognitivní deficit u Alzheimerovy nemoci .....	22
2.1 Patofyziologie u AN .....	22
2.2 Posun v porozumění AN ve světle nových diagnostických kritérií.....	24
2.3 Demence při AN .....	26
2.4 Stádium mírné kognitivní poruchy .....	28
2.5 Preklinické stádium AN .....	31
2.6 Testy s KUVVv diagnostice AN .....	31
3. Kognitivní deficit u vaskulární demence .....	35
3.1 Vaskulární demence.....	35
3.2 Subkortikální vaskulární demence.....	40
3.3 Koncept vaskulárního kognitivního deficitu.....	43
4. Vzorce výkonu v testech s KUVV a jejich mozkové koreláty .....	45
4.1 Role frontálních a mediotemporálních laloků .....	45
4.2 Atrofie hipokampů a KUVV.....	45
4.3 Atrofie hipokampů a vaskulární změny v testech s KUVV.....	46

<b>II. PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>	<b>48</b>
5. Cíl práce a výzkumné otázky .....	48
5.1 Výzkumné otázky .....	48
5.2 Výzkumné předpoklady .....	48
6. Metodologie výzkumu .....	48
6.1 Výzkumný vzorek.....	48
6.2 Etika výzkumu .....	49
6.3 Komplexní vyšetření.....	49
6.4 Neuropsychologické vyšetření.....	50
6.5 Geriatrická škála deprese .....	50
6.6 Test ECR.....	51
6.7 Hodnocení magnetické rezonance mozku .....	51
6.8 Statistické zpracování dat .....	52
7. Výsledky .....	54
7.1 Popisná statistika.....	54
7.2 Inferenční statistika.....	57
8. Diskuse.....	59
8.1 Souvislost objemu levého a pravého hipokampu s výkonem v ECR testu.....	59
8.2 Souvislost vaskulárních změn s výkonem v testu ECR.....	59
8.3 Limity této studie .....	61
Závěr .....	65
Literatura.....	66
Přílohy.....	75

## Seznam použitých zkratek

7MST – Sedmiminutového screeningového testu pro rozpoznání demence v klinické praxi

ADDTC – State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers

aMCI (amnesic mild cognitive impairment) – amnestická mírná kognitivní porucha

AN – Alzheimerova nemoc

AVLT (Auditory-Verbal Learning Test) – Paměťový test učení

BA (Broadman area)– Broadmanova area

bvFTD (behavioral variant frontotemporal dementia) – behaviorální varianta frontotemporální demence

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) – autozomálně dominantní cerebrální arteriopatie se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií

CDT (Clock Drawing Test) – Test hodin

CT (Computed Tomography) – výpočetní tomografie

DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) – Diagnostický a statistický manuál mentálních poruch

ECR (Enhanced Cued Recall test) – Test 16 slov

FCSRT - Free and Cued Selective Reminding Test

FCSRT-IR - The Free and Cued Selective Reminding Test with Immediate Recall

FDG-PET – fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie

FTLD (frontotemporal lobar degeneration) - frontotemporální lobární degenerace

GDS-15 (Geriatric Depression Scale) – Geriatrická škála deprese

ICV (intracranial volume) – hodnota intrakraniálního objemu

KUVV – kontrolované ukládání a vybavení s vodítky

LM (Logical Memory) – Logická paměť



MCI (mild cognitive impairment) – mírná kognitivní porucha

MKN-10 – Mezinárodní klasifikace nemocí

MMSE – Mini Mental State Examination

MRI (magnetic resonance imaging) – magnetická rezonance

naMCI – neamnestická mírná kognitivní porucha

NINCDS–ADRDA - National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association

NINDS-AIREN – National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

PET (positron emission tomography) – pozitivní emisní tomografie.

ROCFT – Reyova-Osterriethova komplexní figura

SCD (subjective cognitive decline) – subjektivní kognitivní pokles

SPECT (single-photon emission computed tomography) – jednofotonová emisní výpočetní tomografie

VaD (vascular dementia) – vaskulární demence

VCI (vascular cognitive impairment) – vaskulární kognitivní deficit

VCIND (vascular cognitive impairment-no dementia; vascular cognitive impairment not demented)

WMH (white matter hyperintensities) – hyperintenzity bílé hmoty

## Úvod

Nejčastější příčinou demence ve starším věku je Alzheimerova nemoc (AN). Během posledních několika desetiletí došlo k velkému rozvoji poznatků ohledně tohoto onemocnění. Pozornost se přesouvá ke stále časnějším stádiím tohoto onemocnění. Vaskulární demence (VaD) je druhým nejčastějším typem demence, jejíž příčinou mohou být různá cerebrovaskulární onemocnění vedoucí k poměrně heterogenním klinickým projevům. V této práci nás bude více zajímat subkortikální vaskulární demence způsobená onemocněním malých cév.

Tato práce je především o paměti. Zatímco pro Alzheimerovu nemoc je časné narušení epizodické paměti typické (ačkoliv existují i atypické formy AN, u nichž nemusí být poruchy paměti v popředí), u vaskulární demence narušení paměti klinickému obrazu většinou nedominuje.

Tato práce je také o paměťovém testu, který obsahuje paradigma kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky (Grober & Buschke, 1987), jehož cílem je kontrolovat vliv jiných kognitivních procesů na paměť. V literatuře jsou uváděny dva odlišné paměťové profily. První je označován jako amnestický syndrom hipokampálního typu a je typický pro postižení paměti při AN (Dubois & Albert, 2004), druhý bývá označován jako subkortikální a vyskytuje se častěji (ale ne vždy) mj. u osob se subkortikální vaskulární ischemickou demencí (Epelbaum et al., 2011). Předpokládá se také odlišná funkce při paměťových procesech u mediotemporálních struktur, jejichž atrofie je typická pro AN, a u prefrontálních laloků a jejich subkortikálních okruhů, které bývají naopak narušeny u osob s VaD (např. Lekeu et al., 2003).

V této práci se budeme zabývat souvislostí narušení těchto struktur s výkonem v Enhanced Cued Recall testu, který obsahuje paradigma kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky, u populace starších osob bez demence. Budeme nás zajímat to, jak souvisí změny bílé hmoty mozkové a objemy hipokampů s výkonem v tomto testu.

V teoretické části práce bude nejprve pojednáno o paměti a jejím testování. Poté budou následovat kapitoly o Alzheimerově nemoci a vaskulární demenci. Na závěr teoretické části se budeme zabývat odlišnými vzorci výkonu v testech s paradigmatickým kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky.

# I. TEORETICKÁ ČÁST

## 1. Paměť a její testování

Paměť lze obecně definovat jako „schopnost organismu zaznamenat, uchovat a posléze nalézt určitou informaci“ (Kulišťák, 2011, s. 169). Paměť je jedním ze základních projevů plasticity nervového systému. Je základní součástí adaptačních a regulačních mechanismů, které zajišťují přizpůsobení se měnícím se podmínkám prostředí (Hort & Rusina, 2007).

V této kapitole popíšeme významné koncepty dělení paměti, dále se zaměříme na dvě mozkové struktury důležité pro deklarativní epizodickou paměť (mediotemporální a prefrontální laloky). Poté se přesuneme k neuropsychologickému testování paměti a paradigmatu kontrolovaného ukládání a vybavování s vodítky, jež je ústředním tématem této práce. Popíšeme dva testy užívající toto paradigma, přičemž druhý z nich (*Enhanced Cued Recall test*) bude klíčový pro praktickou část této práce. Kapitulu zakončíme předpokladem o dvou odlišných paměťových profilech projevujících se v tomto testu.

### 1.1 Koncepty dělení paměti

V této podkapitole budou popsány nejvýznamnější teoretické koncepty týkající se paměti (viz také Baddeley, 2002). Nejprve to bude tradiční model paměti dle Atkinsona a Shiffrina (1968), dále dva koncepty, které vznikly v reakci na nedostatky tohoto modelu - koncept zaměřený na úroveň zpracování informací ( Craik & Lockhart, 1972) a koncept pracovní paměti (Baddeley & Hitch, 1974). Následně se zaměříme na paměť jako tříložkový proces kódování, uchování a vybavování informace (např. Baddeley, 2002). Na závěr uvedeme dělení užitečné pro klické účely, které zohledňuje mozkové struktury podílející se na funkci paměti (Hort & Rusina, 2007).

#### 1.1.1 Model paměti dle Atkinsona a Shiffrina

Tradiční model Atkinsona a Shiffrina (1968) z konce 60. let rozlišuje paměť senzorickou, krátkodobou a dlouhodobou. V **senzorické paměti**<sup>1</sup> (*sensory register*) je informace uchována velmi krátkou dobu (vizuální informace jsou uchovány několik set milisekund) – informace odsud buď vstupuje do krátkodobé paměti, nebo se rozpadá. V **krátkodobé paměti** (*short-term memory*) jsou informace uchovány v auditivní formě po dobu 15-30 sekund. Kapacita krátkodobé paměti je dle Millera (1956)  $7 \pm 2$  smysluplných jednotek (*chunks*). Informace

---

<sup>1</sup> Senzorická paměť se v současné době považuje za zrakovou pracovní paměť (Sternberg, 2002).

z krátkodobé paměti, jsou přesouvány do **dlouhodobé paměti** (*long-term memory*), která slouží k ukládání informací na delší dobu a informace se zde nerozpadají stejným způsobem jako v předešlých dvou systémech (Atkinson & Shiffrin, 1968).

Tento model měl přinejmenším dva velké nedostatky, v reakci na ně byly rozpracovány další teorie (Baddeley, 2002).

### **1.1.2 Úrovně zpracování informací**

V 70. letech Craik a Lockhart (1972) poukázali na **důležitost úrovně zpracování informace** (*levels-of-processing*). Podržení informace v krátkodobé paměti, nezaručuje její zapamatování si, záleží na hloubce zpracování informace, přičemž hloubkou zpracování mají autoři na mysli stupeň kognitivní nebo sématické analýzy. Lépe si vybavíme informace, které byly více elaborovány (např. propojovány s předchozími zkušenostmi) a které byly zpracovány sémanticky. Autoři vnímají paměť jako kontinuum od pomíjivých produktů senzorické analýzy po trvalé produkty sémantických a asociativních operací (Craik & Lockhart, 1972, s. 676).

### **1.1.3 Pracovní paměť**

Jelikož předpoklad Atkinsona s Shiffrina (1968) nezbytnosti krátkodobé paměti pro paměť dlouhodobou byl v rozporu s realitou, Baddeley a Hitch (1974) navrhli nahradit koncept krátkodobé paměti komplexnějším konceptem pracovní paměti (*working memory*). Pracovní paměť tvoří centrální výkonná složka (*central executive*), fonologická smyčka (*phonological loop*), vizuospaciální náčrtník (*visuo-spatial sketch-pad*) a epizodický buffer<sup>2</sup> (*episodic buffer*) (např. Baddeley, 2012).

Centrální výkonná složka je zodpovědná za kontolu pozornosti, zaměřuje a rozděluje pozornost a zajišťuje přepínání mezi jednotlivými úkoly. Fonologická smyčka slouží ke krátkodobému uchování akustických informací prostřednictvím jejich opakování. Ve formě akustickým informací je také schopna uchovat vizuálně prezentované podněty, které lze pojmenovat slovy. Vizuospaciální náčrtník poskytuje prostor pro vizuální a prostorové informace. Epizodický buffer poskytuje dočasně prostor pro integraci informací v multidimenzionálním kódu. Komunikuje nejen s komponentami pracovní paměti, ale i s percepcí a dlouhodobou pamětí. V pracovní paměti lze udržet dočasně jen omezené množství informací (Baddeley, 2002; Baddeley, 2012).

---

<sup>2</sup> Původní koncept pracovní paměti Baddeleyho a Hitche (1974) obsahoval pouze tři komponenty, epizodický buffer byl přidán později.

Pojmy pracovní a krátkodobá paměť jsou dodnes často zaměňovány. Pojem krátkodobá paměť se vztahuje pouze k dočasnému úložišti informací, kdežto koncept pracovní paměti v sobě kombinuje dočasné úložiště informací a manipulaci s nimi (Baddeley, 2012).

#### ***1.1.4 Paměť deklarativní a nedeklarativní***

Pro klinické účely je velmi užitečné dělení dlouhodobé paměti na deklarativní (explicitní) a nedeklarativní (implicitní) (Lezak, Howieson & Tranel, 2012). Toto rozdělení vzniklo na základě pozorování pacientů, u nichž byla navzdory amnézii zachována schopnost učení v řadě jiných oblastí (např. schopnost učit se čtení zrcadlového písma) (Cohen and Squire, 1980; Baddeley, 2002).

**Deklarativní (explicitní) paměť** je vědomá paměť na události a fakta (Squire, 2009). Vybavování z deklarativní paměti tedy probíhá vědomě. Deklarativní paměť odpovídá tomu, co si představíme pod pojmem *paměť* v běžném jazyce. Deklarativní paměť anatomicky souvisí s mediotemporálním lalokem a diencephalonem (Squire, 1992). Je závislá na funkci Papežova okruhu, který spojuje hipokampy s temporálními a frontálními laloky (Baddeley, 2002).

Deklarativní paměť lze dále dělit na epizodickou (*episodic memory*) a sémantickou (*semantic memory*) (Tulving, 1972 podle Baddeley, 2002). **Epizodická paměť** je paměť na konkrétní události z minulosti. Tulving ji nazývá cestováním zpátky v čase („*travel back in time*“). Informaci z epizodické paměti si vybavujeme na základě kontextu, dokážeme ji adekvátně využít, i v případech, kdy je informace poměrně nová (Tulving 1972 podle Baddeley, 2002). Epizodickou paměť užíváme, jestliže se snažíme vybavit naučený seznam slov či něco, co se nám stalo v určité době či kontextu (Tulving 1972 podle Sternberg, 2002). **Sémantická paměť** je paměť na fakta o světě, která neobsahují specifický časový kontext (Sternberg, 2002).

V případě **nedeklarativní<sup>3</sup> paměti (implicitní)** zkušenost ovlivňuje chování bez vědomého vybavování z paměti a bez přítomnosti pocitu, že je paměť užívána. Deklarativní paměť zahrnuje heterogenní skupinu schopností, mezi něž patří např. učení se dovednostem, priming, klasické podmiňování a neasociativní učení (Squire, 1992; Squire & Zola, 1996). Jednotlivé subsystémy deklarativní paměti jsou spojeny s rozdílnými anatomickými strukturami (schématicky zobrazeno na Obrázku 1). Informace uložené v nedeklarativní paměti jsou

---

<sup>3</sup> Pro deklarativní paměť byl původně užíván pojem procedurální paměť, avšak později byl nahrazen pojmem nedeklarativní, který je širší a významově neutrální (Squire, 1992). V současné době je procedurální paměť považována za jeden ze subsystémů nedeklarativní paměti.

poměrně rigidně organizovány, při změně podmínek může dojít k selhání ve výkonu (Squire, 2009).

**Obrázek 1:** Schéma subsystémů dlouhodobé paměti s jejich neuroanatomickými koreláty



*Převzato a upraveno podle Squire a Zola (1996, s. 13516).*

### 1.1.5 Paměť jako proces

Lze rozlišovat tři paměťové procesy – ukládání (kódování, *encoding*), uchování (*storage*) a vybavování (*retrieval*). Tyto procesy jsou na sobě závislé a jsou ve vzájemné interakci (Baddeley, 2002; Sternberg, 2002).

**Kódování** označuje způsob, jímž je informace získána, zpracována a připravena pro uložení do paměti“ (Hort & Rusina, 2007, s. 32). Při kódování se senzorická data transformují do mentálních reprezentací, v jejichž formě mohou být uloženy do paměti. Krátkodobá paměť závisí primárně na akustickém kódování, sémantické (kódování na základě významu) vstupuje do procesu až sekundárně při kódování do dlouhodobé paměti, avšak je možné i akustické a vizuální kódování (Sternberg, 2002).

**Uchování** představuje retenci kódovaných dat v paměti. Informace jsou v dlouhodobé paměti skladovány v těch strukturách mozkové kůry, které se podílejí na vnímání a zpracování té které informace. Přetrvávající změna nervové tkáně v těchto oblastech se nazývá *engram* (Hort & Rusina, 2007).

Při **vybavování** získáváme přístup k informaci uložené v paměti. Při vybavování spojujeme informace rozmístěné v odlišných částech mozkové kůry (Hort & Rusina, 2007).

### ***1.1.6 Dělení paměti z časového hlediska pro klinické účely (podle struktury)***

Pro klinické účely je užitečná klasifikace paměti, která vychází ze vztahu jednotlivých druhů paměti k určitým částem mozku (Hort & Rusina, 2007). Paměť je z tohoto hlediska dělena na **okamžitou, recentní a dlouhodobou**.

**Okamžitá paměť** odpovídá pracovní paměti, tak jak ji chápe Baddeley (např. 2012). Funkce okamžité paměti souvisí s činností frontálního kortexu (BA 8 a 9). Okamžitá paměť je také narušena u osob s poruchou pozornosti (Hort & Rusina, 2007).

**Recentní paměť** (*immediate memory*) umožňuje vybavovat informace z deklarativní paměti po časovém odstupu v řádu minut či hodin. Pro ukládání i vybavení je nutný neporušený hipokampus (tamtéž).

V **dlouhodobé paměti** (*remote memory*) jsou uloženy informace dlouho známé (např. z dětství). Dlouhodobá paměť je funkční i při poškození mediotemporální oblasti. Paměťová stopa je uložena v mozkové kůře, pravděpodobně ve stejných oblastech, které slouží k percepci a zpracování informací, a může být vybavena bez účasti hipokampu (tamtéž).

Narušení okamžité paměti je tedy přítomno při lézi frontálního laloku, recentní paměti při lézi temporálního laloku a dlouhodobé např. při pokročilém neurodegenerativním onemocnění (tamtéž).

## **1.2 Mozkové koreláty deklarativní paměti**

Poměrně dobře prozkoumána a známa je role mediotemporálních struktur v paměti. Později začala být věnována pozornosti i jiným strukturám podílejících se na paměťových procesech – prefrontálním lalokům. Každá z těchto struktur se podílí na paměti odlišným způsobem, avšak jejich interakce je zásadní pro správné fungování paměti (Simons & Spiers, 2003). Nejprve uvedeme roli mediotemporálních struktur v paměti, poté se budeme zabývat rolí prefrontálních laloků a frontosubkortikálních okruhů.

### ***1.2.1 Role mediotemporálních struktur***

Počátky zkoumání důležitosti hipokampální oblasti pro normální fungování paměti sahají do 50. let 19. století, kdy Scoville a Milnerová (1957) popsali slavný případ pacienta H. M. a několika dalších, u nichž se po bilaterální mediotemporální resekci, objevilo hluboké narušení paměti navzdory zachovalým (či mírně zvýšeným) intelektuálním a percepčním schopnostem.

Tento okamžik lze považovat za počátek moderního výzkumu paměti. Případ pacienta H. M. s sebou přinesl několik následujících zjištění. Paměť je samostatnou mozkovou funkcí,

odlišitelnou od jiných kognitivních funkcí. Mediotemporální lalok není nutný pro okamžitou paměť, jelikož pacient H. M. i ostatní byli schopni udržet po několik minut např. trojmístné číslo, pokud nebyla jejich pozornost převedena jinam. Hipokampální struktury nejsou konečným úložištěm paměti, protože vzpomínky na dětství byly u pacienta H. M. uchovány (Squire, 2009).

Struktury mediotemporálního laloku jsou zásadní pro formování paměťové stopy, její reorganizaci a konsolidaci v určitém období následujícím po učení, avšak mají pouze dočasnou roli v paměťových procesech. To dokazují dvě linie výzkumů – výzkumy zkoumající narušené mediotemporální struktury u zvířat a lidí a výzkumy zkoumající neurální aktivitu následně po učení. Bylo zjištěno, že při poškození mediotemporálních struktur jsou starší paměťové stopy méně poškozeny než recentní (Squire, 2009). U lidí jsou většinou narušeny vzpomínky na několik let před poškozením. Tato skutečnost bývá označována jako Ribotovo pravidlo (Hort & Rusina, 2007). Výzkumy zkoumající neurální aktivitu či strukturální změny po učení dokazují, že po učení nabývají na významu kortikální oblasti. Nejprve je patrná konektivita mediotemporálních struktur s kortikálními oblastmi. Následně je pozorována zvyšující se konektivita mezi kortikálními oblastmi mezi sebou, zapojení hipokampu klesá (Squire, 2009).

Mezi anatomické komponenty mediotemporálního laloku, které se podílejí na deklarativní paměti, patří hipokampus (zahrnující CA oblasti, gyrus dentatus a subiculum) společně s přilehlou entorhinální, perirhinální a parahipokampální kůrou, jež tvoří většinu parahipokampálního gyru (Squire & Zola-Morgan, 1991).

### ***1.2.2 Role frontálních laloků***

Při poškození frontálních laloků může být paměťový deficit méně patrný vzhledem k mnohem nápadnějším symptomům jako disinhibice, impulzivita a dezorganizace. Krom souvislosti frontálních laloků s exekutivními funkcemi a pracovní paměti, hrají frontální laloky také roli v paměťových procesech (Simons & Spiers, 2003). Prefrontální kortex umožňuje, aby bylo k paměti přistupováno strategicky. Zajišťuje zohlednění a flexibilní využití naučených pravidel a vědomostí relevantních k současným cílům (Squire, 2009).

Pacienti s narušením frontálních laloků nejsou amnestičtí, nicméně mají řadu obtíží v tom, jak užívají paměť. Často dosahují horších výsledků v testech volného vybavení, při němž zdraví jedinci užívají strategické vyhledávání. Mají problémy v zapamatování si si časového sledu událostí a dělají chyby při vybavení ze zdrojové paměti (vybavení si zdroje naučené informace).



Také jsou u nich přítomny chyby v testech prospektivní paměti či konfabulace (Simons & Spiers, 2003; Squire, 2009).

K narušení paměti může dojít i při narušení frontosubkortikálních okruhů. Celkem je známých pět paralelních frontosubkortikálních okruhů, které spojují specifické oblasti frontálního laloku se striatem, bazálními ganglii a talamem a zprostředkovávají tak koordinaci funkčně podobných oblastí mozku. Pro paměť je klíčový dorzolaterální prefrontální okruh. Pacienti s narušením tohoto okruhu či s narušením dorzolaterální prefrontální kůry mohou mít deficit ve vybavení s uchovanou schopností rekognice (Tekin & Cummings, 2002).

### **1.3 Neuropsychologické testování paměti**

Neuropsychologické vyšetření paměti by mělo zahrnovat hodnocení (1) orientace pacienta časem a místem, (2) vybavení příběhu a retenci smysluplných informací podobně jako je tomu v běžné konverzaci (např. subtest Logická paměť z některého z Wechslerových testů), (3) hodnocení mechanické schopnosti učit se se třemi a více pokusy, což umožňuje sledovat křivku učení, přičemž je zde testováno volné vybavení i rekognice (v ČR např. AVL<sup>4</sup>), (4) hodnocení vizuospaciální paměti s následnou rekognicí, (5) hodnocení dlouhodobé paměti na informace a (6) autobiografické paměti (Lezak et al., 2012, s. 2368).

Vzhledem k tomu, že jednostranné léze mohou ovlivnit odlišně vybavení verbálního a neverbálního materiálu, měly by být zahrnuty, jak testy verbální i neverbální (Lezak et al., 2012).

### **1.4 Paradigma kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky**

Pokud je v testech paměti patrné narušení ve vybavení vzhledem k normám, může být obtížné určit, zdali je toto narušení způsobeno nedostatečným kódováním, retencí či vybavením.

Rozlišení, zdali je narušení paměti ve schopnosti retence či vybavení, mohou napomoci např. metody užívající rekognici, vnitřní vodítka (kde se porovnává vybavení smysluplného materiálu s vybavení materiálu postrádajícího smysl, kde smysl slouží jako vnitřní vodítko), nebo metodou, kdy je pacientovi dán ten samý test později a je sledováno, jestli se materiál naučí rychleji (Lezak et al., 2012).

---

<sup>4</sup> AVL<sup>4</sup> (Auditory-Verbal Learning Test; Paměťový test učení) je českou verzí CVLT (California Verbal Learning Test). Pacientovi je přečten seznam 15 slov, poté je žádán o jejich vybavení. To se opakuje ještě čtyřikrát. Následně pacient slyší jiný seznam slov, opět je vybavuje. Poté je pacient požádán o vybavení slov z prvního seznamu. Součástí testu je i oddálené volné vybavení slov z prvního seznamu a rekognice slov z prvního seznamu (více v Preiss et al., 2012).

V paměťových testech se často předpokládá, že testovaný věnuje pozornost položkám, které mu jsou prezentovány a že je zpracovává takovým způsobem, aby mohly být později vybaveny (Ivnik et al., 1997). Na paměť mají ovšem vliv i jiné kognitivní procesy. Např. osoby s deficitem pozornosti, depresivními či úzkostnými symptomy mohou mít obtíže s kódováním materiálu (Hort et al., 2010), a je u nich pak obtížné získat validní výsledky ohledně schopnosti retence (Lezak et al., 2012).

S cílem odlišit „pravý“ paměťový deficit (*genuine memory deficit*) od deficitu „zdánlivého“ (*apparent memory deficit*) způsobeného sekundárně narušením jiných kognitivních funkcí vznikla procedura kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky (KUVV; Grober & Buschke, 1987), někdy nazývaná jako Grober-Buschkeovo paradigma (G-B paradigma). Při této proceduře jsou užita sémantická vodítka, jak k lepšímu kódování materiálu, tak i k facilitaci jeho vybavení (Sarazin et al., 2007). Tato procedura se skládá ze dvou fází – z fáze učení, při níž dochází ke kontrolovanému ukládání materiálu k zapamatování, a fáze vybavení.

#### **1.4.1 Kontrolované ukládání**

Ve fázi učení je vliv jiných kognitivních procesů eliminován tím, že je proband žádán o vyhledání položky na podnětovém materiálu (většinou karta o 4 obrázcích či slovech) na základě poskytnutého sémantického vodítka (např. ovoce) examínátorem a o její pojmenování/přečtení (např. hrozny). Tím je umožněno sémantické kódování položky. Následně je zakódování ověřeno okamžitým vybavením a v případě selhání opakovaným učením se celé karty znovu (Grober & Buschke, 1987; Zimmerman et al., 2015).

#### **1.4.2 Vybavení s vodítky**

Ve fázi vybavení je vliv jiných kognitivních procesů na paměť eliminován poskytnutím stejného sémantického vodítka, jako tomu bylo ve fázi učení (např. ptáme se: „Bylo tam ovoce. Jaké?“). Procedura vybavování s vodítky tak zprostředkovává přístup k většímu počtu položek skutečně uložených v paměti (Grober & Buschke, 1987; Tulvig & Pearlstone, 1966).

### **1.5 Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)**

Nejčastěji užívaným testem s paradigmatickým KUVV v zahraničí je *Free and Cued Selective Reminding Test* (FCSRT) (Buschke, 1984; Grober & Buschke, 1987).

#### **1.5.1 Popis a administrace testu**

Test obsahuje celkem 16 položek, vždy 4 černobílé obrázky (s vytištěnými názvy pod nimi) na 4 stranách. Participantovi je ukázána vždy jedna karta. Je požádán o vyhledání a pojmenování každého obrázku na základě verbálně poskytnutého kategoriálního vodítka examínátorem. Po

pojmenování všech 4 položek je karta odstraněna a participant je tázan pomocí kategoriálních vodítek na každou položku. Pokud nějakou nevybaví je proces učení a bezprostředního vybavení pomocí vodítek jedenkrát opakován.

Po interferenčním úkolu (počítání pozpátku od 20) následuje fáze vybavení. Nejprve je participant požádán o volné vybavení co nejvíce položek, následně je mu u položek, které nevybavil poskytnuta kategoriální nápověda. Fáze vybavení se opakuje ještě dvakrát. Při nevybavení položky při vybavení s nápovědou je participantovi sdělena správná odpověď. (Grober & Buschke, 1987).

### ***1.5.2 Modifikace způsobu administrace napříč studiemi***

Tento způsob administrace byl použit v původní práci Groberové a Buschkeho (1987), napříč výzkumy se může mírně lišit. Např. někdy je po jednotlivých pokusech vybavení s vodítky zařazena fáze učení u položek (celých karet), které nebyly s vodítky vybaveny (např. Ivnik et al., 1997), jindy jsou nevybavené položky připomenuty jen slovně (např. Grober & Buschke, 1987). Může se lišit počet pokusů ve fázi vybavení – v literatuře lze nalézt verze testu, kdy fáze vybavení probíhá třikrát (např. Grober & Buschke, 1987), čtyřikrát (např. Grober et al., 1998) či do té doby, dokud proband nevybaví všech 16 slov (např. Ivnik et al., 1997). Někdy bývá přidáno oddálené vybavení (např. Auriacombe et al., 2010; Ivnik et al., 1997; Sarazin et al., 2007). Podnětovým materiálem většiny verzí FCSRT jsou obrázky (např. Grober & Buschke, 1987), jiných slova (např. Sarazin et al., 2007), přičemž bylo zjištěno, že tyto verze nejsou ekvivalentní. Probandi dosahovali v průměru vyšších skóre ve verzi s obrázky v porovnání s verzí se slovy (Zimmerman et al., 2015).

Jednou z modifikací testu FCSRT je *Free and Cued Selective Reminding Test with Immediate Recall* (FCSRT-IR) (Grober, Ocepek-Welickson, & Teresi, 2009). Tento test bude brzy dostupný i u nás, v rámci Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí (NANOK) probíhá jeho převod do českého prostředí (Štěpánková et al., 2015).

### **1.6 Enhanced Cued Recall test**

Pro tuto práci je stěžejní *Enhanced Cued Recall test* (ECR), který je aktuálně používán v České republice.

ECR je zkrácenou verzí původního testu FCSRT (Grober & Buschke, 1987). Od této verze FCSRT se liší tím, že v podnětovém materiálu u obrázků nejsou uvedeny názvy, fáze vybavení zde probíhá pouze jednou.

ECR test je jedním ze čtyř testů, které jsou součástí Sedminutového screeningového testu pro rozpoznání demence v klinické praxi (7MST). 7MST byl vyvinut Solomonem a Pendleburyem (1998; Solomon et al., 1998), v českém prostředí byl přeložen a validizován Topinkovou, Jirákem a Koženým (2002). Podobným způsobem došlo k zavedení ECR testu i v jiných zemích (např. Saka, Mihci, Topcuoglu & Balkan, 2006).

#### ***1.6.1 Popis a administrace testu ECR ze 7MST***

Podnětový sešit obsahuje 4 strany s obrázky, na každé straně jsou 4 černobílé kresby. Test obsahuje celkem 16 obrázků z 16 různých kategorií.

Administrace testu probíhá následovně (Topinková, Topinková, Jiráček & Kožený, 2002; Topinková, Kožený, Jiráček, Tošnerová & Reisiglová, n.d.). Test uvedeme následující instrukcí: „Nyní Vám ukážu několik stran s obrázky. Na každé z nich jsou vždy 4 obrázky. Snažte si je zapamatovat.“

Začínáme fází kontrolovaného učení. Ukážeme pacientovi první stranu a ptáme se: „Na této straně je obrázek ovoce. Co je to?“. Pokud pacient odpoví správně, přejdeme k dalšímu obrázku. Pokud odpoví špatně, sdělíme mu název obrázku a pokračujeme dalším obrázkem. Po projití všech čtyř obrázků otočíme na prázdnou stranu a ptáme se: „Ukázal/a jsem Vám obrázek ovoce. Co to bylo?“. Pokud pacient odpoví správně, přejdeme k otázce týkající se dalšího obrázku. Pokud pacient neodpoví správně, sdělíme mu správnou odpověď (např. „Ne, to byly hrozny.“) a pokračujeme dalším obrázkem.

Pokud si pacient vybavil správně všechny čtyři obrázky z jedné strany, přejdeme na další stranu a postupujeme obdobně. Pokud pacient udělal chybu v jednom či více obrázcích z jedné strany, opakujeme postup (tzn. ukážeme mu znovu celou stranu, ptáme se na obrázky, pak otočíme na prázdnou stranu a znovu vybavujeme). Pokud udělá pacient znovu chybu, sdělíme mu správnou odpověď a po vybavení celé strany pokračujeme stranou následující. Po projití všech obrázků zadáme interferenční úkol.

Po interferenčním úkolu následuje volné vybavení. Požádáme pacienta, aby se pokusil vyjmenovat všechny předměty, které viděl na obrázcích. Počet takto vybavených slov pak tvoří skóre *vybaveno spontánně*.

U všech položek, které pacient volně nevybavil, poskytujeme nápovědy („Nyní Vám budu trochu napovídat, abych Vám pomohl/a.“ např. „Ukázal/a jsem Vám obrázek ovoce. Co to

bylo?“). Počet takto vybavených slov vyjadřuje skóre *vybaveno s nápovědou*. Když sečteme počet slov vybavených spontánně a s nápovědou dostaneme skóre *vybaveno celkem*.

Po zaškolení je možná administrace testu lékařem či dalším zdravotnickým personálem.

### ***1.6.2 Psychometrické vlastnosti testu***

Ve validizační studii 7MST (Topinková et al., 2002) byly mj. zjišťovány psychometrické vlastnosti testu ECR. Test vykazoval uspokojivou vnitřní konzistenci (Cronbachovo alfa = 0,85), test-retestovou reliabilitu ( $r = 0,90$ ) i interrater reliabilitu ( $r = 0,87$ ). Pacienti s Alzheimerovou demencí vybavovali celkem (spontánně plus po nápovědě) v průměru 11 obrázků, intaktní jedinci vybavovali více než 15 obrázků.

## **1.7 Odlišné profily výkonu v testech s paradigmatickým kontrolovaným ukládáním a vybavením s vodítky**

Pomocí testu FCSRT lze zachytit **amnestický syndrom hipokampálního typu**, který se vyznačuje se narušeným volným vybavením s omezeným efektem nápovědy a tedy i nízkým skórem v celkovém vybavení, i přes užití procedur zajišťujících kontrolované ukládání a vybavení s vodítky. Tento syndrom je typický pro narušení paměti při AN (Dubois & Albert, 2004; Sarazin, 2007).

V kontrastu s tím je paměťový profil, který je někdy také nazýván jako **subkortikální** (např. Epelbaum et al., 2011), kdy je narušeno volné vybavení, avšak nápověda je efektivní a normalizuje výkon ve skóru celkového vybavení (Dubois & Albert, 2004). Takový profil lze nalézt např. při rekurentní depresi (Fossati et al., 2004), u frontotemporální demence (Pasquier, Grymonprez, Lebert & Van der Linden, 2001; Urbanová et al., 2014), u subkortikální vaskulární demence (Traykov et al., 2005) či u normálního stárnutí (Craik, 1994).

V následujících kapitolách se budeme zabývat kognitivním profilem s důrazem na doménu paměti u osob s AN a u osob s narušením kognice vzniklým na vaskulárním podkladě, u nichž předpokládáme odlišný profil výkonu v testech s KUVV.

## 2. Kognitivní deficit u Alzheimerovy nemoci

Alzheimerova nemoc (AN) je primárně korové neurodegenerativní onemocnění centrální nervové soustavy, které postupně vede k rozvoji syndromu demence (Nikolai, Vyhnálek, Štěpánková & Horáková, 2013).

V této kapitole budou nejprve popsány patofyziologické procesy a jejich projevy, jež jsou přítomny u AN. Dále nastíníme, jak se změnilo pojetí AN s publikováním nových kritérií pro toto onemocnění (Albert et al., 2011; Jack et al. 2011; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011). Poté budou popsána jednotlivá stádia onemocnění AN. Na závěr se zaměříme na užití testů s paradigmatem kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky v diagnostice AN.

### 2.1 Patofyziologie u AN

Hlavní charakteristickou patofyziologie při AN je přítomnost neuritických plaků obsahujících  $\beta$ -amyloid a neurofibrilárních klubek (*tangles*) tvořených tau a fosfo-tau proteinem v oblastech neokortexu (Jack et al., 2011).

Předpokládá se, že deset až dvacet let před objevením se prvních klinických příznaků dochází postupně k patologickému ukládání  $\beta$ -amyloidu a tvorbě senilních (neuritických) plak.  $\beta$ -amyloid vzniká abnormálním štěpením molekuly amyloidového prekurzorového proteinu  $\beta$  a  $\gamma$  sekretázami. Takto vzniklý  $\beta$ -amyloid se akumuluje v podobě mikroskopicky viditelných senilních plak. Toto lze zobrazit pomocí speciálních PET<sup>5</sup> ligandů a později také zachytit ve složení mozkomíšního moku. Následně dochází k hromadění tau a fosfo tau proteinu, což se také odráží ve složení mozkomíšního moku. Hromadění fosfo tau proteinu způsobuje buněčnou dysfunkci a buněčnou smrt neuronů. Úbytek buněk se projeví jako hypometabolismus na vyšetření FDG-PET<sup>6</sup> a sníženou perfuzí na perfuzním SPECT<sup>7</sup>. Následně je viditelný jako atrofie na snímcích MRI<sup>8</sup> a částečně i na CT<sup>9</sup> mozku. Neurofibrilární patologie je zjištělná až krátce před objevením se prvních klinických symptomů (Jack et al., 2011; Urbanová et al., 2012; Vyhnálek, Laczó, Nikolai, Sheardová & Hort, 2012).

#### 2.1.1 Typický průběh a projevy neurodegenerace

Při nejčastější amnestické formě AN dochází nejprve k atrofii mediotemporální oblasti, což se projevuje časnou poruchou učení a recentní paměti již ve stádiu MCI. Následně je pak zasažena

---

<sup>5</sup> PET (*positron emission tomography*) – pozitivní emisní tomografie.

<sup>6</sup> FDG-PET – fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie.

<sup>7</sup> SPECT (*single-photon emission computed tomography*) - jednofotonová emisní výpočetní tomografie.

<sup>8</sup> MRI (*magnetic resonance imaging*) – magnetická rezonance.

<sup>9</sup> CT (*Computed Tomography*) – výpočetní tomografie.

konvexitu temporálního laloku, parietální lalok a zadní cingulum, což se projevuje obtížemi při hledání slov, horší orientací v prostoru a anosognózií<sup>10</sup>. Při zasažení okcipitálního laloku jsou postiženy komplexní vizuokonstruktivní funkce. V pokročilých stádiích se pak neuropatologické změny objevují ve většině kortikálních oblastí. Do pozdních stádií zůstávají relativně ušetřeny primární motorické a senzorické oblasti, u pacientů s AN se tedy většinou nevyskytuje narušení chůze a motoriky (Nikolai, Vyhnálek, Literáková, Marková & Hort, 2013).

### **2.1.2 Atypické formy AN**

Nutno podotknout, že u části pacientů se mohou projevovat atypické formy AN, u nichž maximum neurodegenerace začíná mimo meiotemporální oblasti. Výskyt forem AN manifestujících se nepaměťovými příznaky je častější u demencí s časným začátkem. Ve studii Koedamové et al. (2010) dominovaly nepaměťové projevy zhruba u třetiny osob s AN s časným začátkem v porovnání s pouhými 6% mezi osobami s AN s pozdním začátkem.

Nikolai, Vyhnálek, Literáková, et al. (2013) řadí mezi atypické formy AN posteriorní kortikální atrofii, logopedickou variantu AN a frontální variantu AN.

U posteriorní kortikální atrofie je maximum degenerace posteriorního parietálního a okcipitálního laloku. Patří sem heterogenní skupina fokálních syndromů, jejichž projevy závisí na zasažené oblasti. Může být přítomna porucha vizuospeciálních funkcí, vizuální agnozie, popř. korové poruchy vizu (Nikolai, Vyhnálek, Literáková, et al., 2013).

U logopedické varianty AN<sup>11</sup> (primární progresivní afázie) je přítomna atrofie na temporoparietálním pomezí dominantní hemisféry projevující se zpomalením řeči, problémy s porozuměním komplexním větám a hledáním slov (Nikolai, Vyhnálek, Literáková, et al., 2013).

U frontálních variant AN začíná neurodegenerace ve frontálních lalocích<sup>12</sup>, což se projevuje postižením exekutivních funkcí (plánování, řešení problémů a schopnost změny nastavení) (Nikolai, Vyhnálek, Literáková, et al., 2013).

---

<sup>10</sup> Anosognózie je neuvědomování si vlastní poruchy.

<sup>11</sup> Od řečových variant u frontotemporální lóbové degenerace (FTLD) se liší tím, že u pacientů s AN se vyskytuje většinou správná syntaktická struktura vět bez agramatismů (Nikolai et al., 2013).

<sup>12</sup> Odlišení frontální varianty AN a FTLD může být obtížné. U AN bývá v popředí dysexekutivní syndrom s poruchou logického myšlení, u FTLD naopak poruchy chování a sociálních interakcí (Nikolai et al., 2013).

### **2.1.3 Léčba AN**

V současné době se v léčbě AN rutinně užívají symptomatické léky. Pokud jsou nasazeny v časných stádiích onemocnění, mohou oddálit pozdní stadia nesoběstačnosti a institucionalizace. Léky zasahující přímo do patofyziologického procesu jsou zatím ve fázi klinického výzkumu. Jejich účinnost se předpokládá ve velmi časných stádiích onemocnění. Z těchto důvodů je v současné době kladen velký důraz výzkum časných stádií AN (Nikolai, Vyhnálek, Štěpánková & Horáková, 2013).

## **2.2 Posun v porozumění AN ve světle nových diagnostických kritérií**

Téměř 30 let platila NINCDS-ADRDA<sup>13</sup> kritéria pro diagnostiku AN (McKhann et al., 1984). V roce 2011 byla publikována revidovaná kritéria pro diagnostiku AN (Albert et al., 2011; Jack et al. 2011; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011), která reflektují téměř čtvrtstoletí nových poznatků ohledně AN.

V původních kritériích byla AN definována jako klinicko-patologická entita. Předpokládalo se, že klinické projevy úzce souvisí s patologickými procesy, že se shodují. Postupující výzkum ukázal, že patofyziologické mechanismy mohou být přítomny bez klinických příznaků, či mohou mít klinicky atypické projevy. Z těchto důvodů je v nových kritériích nyní důsledně rozlišováno mezi patofyziologickými procesy a klinickými projevy (Jack et al., 2011). Demence při AN je pak klinickým syndromem, který nastává v důsledku těchto patofyziologických procesů (McKhann et al., 2011, s. 264).

V původních kritériích bylo na AN nahlíženo dichotomicky, jako na přítomnost či nepřítomnost demence a s ní souvisejících patologických procesů typických pro AN. Ukázalo se, že patofyziologické změny se rozvíjejí pomalu po mnoho let předtím, než se u pacienta rozvine syndrom demence. V současné době je tedy na AN nahlíženo jako na kontinuum zahrnující preklinickou fázi, stádium mírné kognitivní poruchy a rozvinutí se syndromu demence. Přičemž hranice mezi jednotlivými stádii nejsou ostré (Jack et al., 2011). O jednotlivých stádiích bude pojednáno podrobněji dále.

V době vzniku původních kritérií také nebyly ještě dostatečně konceptualizovány jiné typy demencí (např. demence s Lewyho tělísky, vaskulární demence, behaviorální varianta

---

<sup>13</sup> Původní NINCDS–ADRDA kritéria (McKhann et al., 1984) společně vydali *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) a *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA). V současné době tyto instituce nesou jiné názvy – *National Institute on Aging* (NAI) a *Alzheimer's Association* (AA).



frontotemporální demence a primární progresivní afázie) a tedy nebylo možné přesně stanovit rozlišující rysy mezi těmito typy demencí a demencí při AN (McKhann et al., 2011).

### **2.2.1 Biomarkery v diagnostice AN**

Diagnostická kritéria z roku 2011 s sebou přinášejí zapojení biomarkerů do diagnostického procesu AN, avšak jejich použití je nepovinné, doporučené pro výzkum či u atypických případů (Vyhnálek et al., 2012).

Biomarkery jsou děleny do dvou kategorií – na biomarkery akumulace  $\beta$ -amyloidu a biomarkery neuronálního poškození. Mezi biomarkery akumulace  $\beta$ -amyloidu patří ukládání  $\beta$ -amyloidu zjiitelné pomocí PET<sup>14</sup> s  $\beta$ -amyloid vážícími ligandy<sup>15</sup> a nízké hodnoty  $\beta$ -amyloidu v mozkomíšním moku. Mezi biomarkery neuronálního poškození patří zvýšení tau a fosfo-tau proteinu v mozkomíšním moku, hypometabolismus v temporo-parietálním kortexu zjiitelný pomocí FDG-PET<sup>16</sup> a atrofie patrná na strukturální MRI<sup>17</sup> v temporálním a parietálním laloku (Jack et al., 2011).

Nárůst  $\beta$ -amyloidu v plakách ukládání tau-proteinu v neurofibrilárních klubkách je spojováno s neurálním poškozením. Ačkoliv je oboje znakem AN, je toto narušení přítomno i u jiných neurologických onemocnění i u osob bez kognitivních obtíží (Jack et al., 2011). Předmětem současného výzkumu je validizace a standardizace biomarkerů. Zdá se, že mohou mít velký přínos pro časnou diagnostiku AN (Albert et al., 2011, Dubois et al., 2014).

### **2.2.2 Stádia AN**

V současné době konceptualizována tři stádia AN (Jack et al., 2011). Diagnostická kritéria jsou stanovena zvlášť pro preklinickou fázi (Sperling et al., 2011), stádium mírné kognitivní poruchy při AN (MCI při AN; Albert et al., 2011) a stádium demence při AN (McKhann et al., 2011). Mezi těmito stádii neexistují ostré hranice. Odlišení probíhá na základě klinického úsudku (Albert et al., 2011).

Co se týče klinických projevů, tak v preklinické fázi AN se vyskytují jen velmi obtížně detekovatelné kognitivní změny. Ve stádiu MCI vykazují pacienti kognitivní pokles neodpovídající jejich věku a vzdělání. Ve stádiu demence se kognitivní deficit prohlubuje a jsou narušeny aktivity denního života (Nikolai, Vyhnálek, Štěpánková & Horáková, 2013).

---

<sup>14</sup> PET (*positron emission tomography*) – pozitivní emisní tomografie.

<sup>15</sup> V České republice dostupné (18)F fluorované deriváty florbetaben a flutemetamol (Ferda et al., 2015).

<sup>16</sup> FDG – fluorodeoxyglukózová pozitronová emisní tomografie.

<sup>17</sup> MRI (*magnetic resonance imaging*) – magnetická rezonance.

V následující části budeme postupovat opačně, nejprve se zaměříme na stádium demence, poté na stádium mírné kognitivní poruchy a nakonec popíšeme preklinické stádium.

## **2.3 Demence při AN**

Demence při AN (*dementia due to Alzheimer's disease*) je klinickým syndromem, který vzniká v důsledku patofyziologických procesů při AN (McKhann et al., 2011, s. 264). Ve stádiu demence je výraznější terapeutické ovlivnění průběhu onemocnění obtížné (Vyhnálek et al., 2012). V nových kritériích (McKhann et al., 2011) jsou uvedena obecná kritéria pro demenci (nezávisle na její příčině) a pro demenci při AN.

### **2.3.1 Obecná kritéria demence**

Dle nových diagnostických kritérií (McKhann et al., 2011) jsou obecná kritéria pro demenci následující: „Demenci lze diagnostikovat, pokud se vyskytují kognitivní nebo behaviorální symptomy, které (1) interferují se schopností fungovat v práci či při běžných aktivitách, (2) představují pokles vzhledem k předchozí úrovni fungování, a (3) nejsou vysvětlitelné delíriem nebo duševním onemocněním. (4) Kognitivní porucha je diagnostikována na základě kombinace anamnestických údajů získaných od pacienta a informanta a objektivního hodnocení kognitivních funkcí. (...) (5) Narušení kognitivních nebo behaviorálních funkcí zahrnuje minimálně dvě z následujících domén: (a) narušení schopnosti osvojit a zapamatovat si nové informace (...), (b) narušení usuzování a vykonávání komplexních úloh (...), (c) narušení vizuospaciálních schopností (...), (d) narušení fatických funkcí (...), (e) změny osobnosti nebo chování.“ (McKhann et al., 2011, s. 265).

Rozlišení mezi stádiem MCI a demence je založeno na klinickém úsudku. Záleží především na tom, zdali je přítomno významné narušení fungování v práci a při vykonávání běžných denních aktivit (McKhann et al., 2011).

V MKN-10 je demence definována jako „syndrom způsobený chorobou mozku, obvykle chronické nebo progresivní povahy, kde dochází k porušení mnoha vyšších nervových kortikálních funkcí, k nimž patří paměť, myšlení, orientace, chápání, počítání, schopnost učení, jazyk a úsudek. Vědomí není zastřeno. Obvykle je přidruženo porušené chápání a příležitostně mu předchází i zhoršení emoční kontroly, sociálního chování nebo motivace. Tento syndrom se vyskytuje u Alzheimerovy choroby, cerebrovaskulárního onemocnění a u jiných stavů, které primárně postihují mozek“ (SZO, 2013, s. 189).

Dle diagnostických vodítek je primárním požadavkem zhoršení paměti a myšlení takového stupně, že narušuje každodenní život. Také by mělo být přítomno zhoršení myšlení, úsudku

a zpomalený tok myšlenek. Zhoršuje se proces přijímání informací. Pacient stále obtížněji vnímá více stimulů současně (např. obtíže v konverzaci s více osobami). Pokud je demence jedinou diagnózou, je nutný důkaz jasného vědomí. Příznaky by měly trvat déle než 6 měsíců (Pavlovský, Sartorius & Palčová, 2000).

### **2.3.2 Kritéria pro demenci při AN**

Kritéria pro demenci při AN zahrnují *pravděpodobnou demenci při AN (probable Alzheimer's disease dementia)*<sup>18</sup>, *možnou demenci při AN (possible Alzheimer's disease dementia)* a *pravděpodobnou či možnou demenci s průkazem patofyziologického procesu AN*. Přičemž první dvě kategorie jsou určeny pro běžnou klinickou praxi, třetí pro výzkumné účely.

1. Diagnóza *pravděpodobné demence při AN* je stanovena, (1) pokud jsou naplněna kritéria pro demenci (popsána dříve), (A) při pozvolném počátku onemocnění (měsíce až roky), (B) pokud je zřejmé horšení se příznaků v čase, (C) pokud počáteční a nejvýraznější příznaky spadají buď do amestické či neamnestické prezentace onemocnění. (D) Diagnóza *pravděpodobné demence při AN* by neměla být stanovena, pokud jsou přítomny příznaky jiných blíže specifikovaných onemocnění.

Pokud je navíc dokumentován pokles založený na informacích od informanta a na testování kognitivních funkcí či je prokázána geneticky autozomálně dominantní mutace způsobující AN, lze diagnostikovat *pravděpodobnou demenci při AN se zvýšenou mírou diagnostické jistoty*.

2. Diagnóza *možné demence při AN* by měla být stanovena při atypickém průběhu onemocnění (náhlý počátek onemocnění či nedostatek informací o progresi onemocnění) či při smíšené etiologii.
3. Diagnostické jednotky *pravděpodobná demence při AN s průkazem patofyziologického procesu AN* a *možná demence při AN s průkazem patofyziologického procesu* zahrnují biomarkery. V tuto chvíli jsou určeny pouze pro výzkumné účely (McKhann et al., 2011).

### **2.3.3 Demence u Alzheimerovy choroby v MKN-10**

K demenci u Alzheimerovy choroby je v MKN-10 uvedeno následující: „Alzheimerova choroba je primárním degenerativním onemocněním mozku neznámé etiologie s charakteristickými neuropatologickými a neurochemickými vlastnostmi. Tato choroba začíná

---

<sup>18</sup> České překlady uvádíme dle Vyhnálka et al. (2012).

obvykle nenápadně a pomalu, ale trvale progreduje během období několika let“ (Světová zdravotnická organizace, 2013, s. 190).

V diagnostických vodítkách je vyžadována přítomnost demence, plíživý začátek onemocnění s pomalou deteriorací, vyloučení jiné příčiny duševního stavu (musí to být prokázáno odborným vyšetřením) a absence apoplektického záchvatu a/nebo příznaků ložiskového poškození mozku (např. hemiparéza, poruchy zorného pole) v raném stádiu onemocnění, ale je možné, že se objeví později (Pavlovský et al., 2000).

V MKN-10 je rozlišováno mezi demencí u Alzheimerovy nemoci s časným začátkem (F00.0\*), s pozdním začátkem (F00.1\*) a demencí u Alzheimerovy nemoci, atypického nebo smíšeného typu (F00.2\*). Je zde také kód pro nespecifikovanou demenci u AN (F00.9\*; Světová zdravotnická organizace, 2013).

## **2.4 Stádium mírné kognitivní poruchy**

Kocept kognitivního narušení nacházejícího se mezi normálním stárnutím a demencí se vyskytoval v literatuře již poměrně dlouhou dobu a byly pro něj užívány různé termíny jako např. *mild cognitive impairment*, *dementia prodrome*, *incipient dementia*, *isolated memory impairment*. Obecně lze mírnou kognitivní poruchu definovat jako kognitivní narušení, které nedosahuje závažnosti demence (Petersen et al., 2004).

Koncept mírné kognitivní poruchy vznikl za účelem identifikovat pacienty v dřívějších stádiích, dříve než se u nich rozvine syndrom demence (Petersen et al., 2004). Nikolai, Bezdíček, Vyhnálek a Hort (2012) uvádějí, že zhruba v posledních deseti letech se většina výzkumníků přikláníla pojetí MCI Petersena et al. (2004).

### **2.4.1 Petersenovo pojetí**

Petersen et al. (1999) se původně zaměřili pouze na amnestickou formu MCI, s postupujícím výzkumem byly definovány další subtypy MCI (Petersen et al., 2004).

Kritéria pro amnestickou MCI (Petersen et al., 2004) jsou následující:

1. Stížnosti na paměť obvykle potvrzené informantem.
2. Objektivní narušení paměti vzhledem k věku. Nejsou specifikovány konkrétní testy nebo cut-off skóru (navrhován je  $-1,5$  SD), je zde prostor pro úsudek klinika vzhledem ke kontextu.
3. Zachování kognitivních funkcí v ostatních kognitivních doménách.
4. Zachované aktivity denního života.

## 5. Absence demence.

Při další subklasifikaci tedy z amnestické mírné kognitivní porucha vznikla amnestická MCI jednodoménová (*amnesic single-domain*), u níž je přítomno izolované narušení paměti. U podtypu neamnestické jednodoménové (*nonamnesic single-domain*) je postižena jedna nepaměťová kognitivní doména. Amnestická MCI multidoménová (*amnesic multiple-domain*) je určena pro pacienty s postižením paměti společně s narušením dalších kognitivních funkcí. Při neamnestické MCI multidoménové (*nonamnesic multiple-domain*) je postiženo více kognitivních domén bez narušení paměti (Nikolai et al., 2012). Podrobněji o konceptu MCI pojednávají ve svém článku Nikolai et al. (2012).

Z výše uvedeného je zřejmé, že skupina pacientů s MCI je poměrně heterogenní. Za účelem vybrat z nich ty, u nichž je MCI projevem AN a ty, u nichž je vyšší riziko konverze do demence při AN, byla stanovena diagnostická kritéria pro MCI při AN (*mild cognitive impairment due to Alzheimer's Disease*; Albert et al., 2011).

### 2.4.2 MCI při AN

MCI při AN (*mild cognitive impairment due to Alzheimer's Disease*) je symptomatickou fází AN předcházející stádiu demence (Albert et al., 2011). Albertová et al. (2011) stanovili dvoje kritéria – základní klinická kritéria pro použití v běžné klinické praxi a klinická výzkumná kritéria, která zahrnují biomarkery.

Základní klinická kritéria pro MCI při AN zahrnují klinická a kognitivní kritéria a zjištění etiologie konzistentní s patofyziologickým procesem při AN (Albert et al., 2011)

Klinická a kognitivní kritéria jsou následující:

1. Stížnosti na změny v kognici referované pacientem, informantem či klinickým pracovníkem.
2. Objektivní důkaz narušení jedné nebo více kognitivních domén, typicky v doméně paměti. Narušení se může objevit v již zmiňované doméně paměti, v doméně exekutivních funkcí, pozornosti, fatických a vizuospeciálních funkcí. Nejčastěji je u pacientů s MCI, kteří progredují do demence při AN, přítomno narušení epizodické paměti, avšak existují i atypické formy AN (jak bylo zmíněno výše). K objektivizaci kognitivního narušení je vhodné neuropsychologické testování. Za narušení v kognitivní doméně se u osob s MCI považují výsledky pod -1 až -1,5 směrodatné odchylky od průměru v porovnání s věkově, vzdělanostně a kulturně relevantními

normativními daty. Nejedná se o cut off skóry v pravém slova smyslu, ale pouze o doporučení. Stejně tak není stanovena fixní baterie testů, pouze jsou některé testy doporučeny.

3. Zachování nezávislosti ve funkčních schopnostech. Osoby s MCI mohou mít mírné problémy s komplexními úkony jako je placení účtů, příprava jídla či nakupování. Při vykonávání těchto aktivit mohou potřebovat více času, mohou být méně efektivní a dopouštět se více chyb než dříve, ale jejich nezávislost v každodenním fungování je zachována. Potřebují minimální pomoc od okolí.
4. Absence demence. Není zde patrné významné narušení fungování v oblasti sociální či pracovní.

Zjištění etiologie konzistentní s patofyziologickým procesem při AN zahrnuje:

1. Vyloučení jiných příčin kognitivního poklesu (např. vaskulárních, traumatických či jiných interních onemocnění), kde je to možné. Vyloučení vaskulární etiologie může být obtížné, vzhledem k tomu, že se často vyskytuje společně s patologií typickou pro AN.
2. Důkaz longitudinálního poklesu v kognitivních funkcích, kde je to uskutečnitelné. Objektivní důkaz progresivního poklesu v čase je důležité pro podpoření diagnózy MCI při AN.
3. Historie konzistentní s genetickými faktory pro AN, kde je to relevantní. Pro autozomálně dominantní formy AN je typický časný začátek onemocnění.

**Tab. 1 – Základní klinická kritéria pro MCI při AN (Albert et al., 2011, s. 273)**

<b>Klinická a kognitivní kritéria</b>
Stížnosti na změny v kognici referované pacientem, informantem či klickým pracovníkem
Objektivní důkaz narušení jedné nebo více kognitivních domén zahrnujících typicky paměť
Zachování nezávislosti ve funkčních schopnostech
Absence demence
<b>Zjištění etiologie MCI konzistentní s patofyziologickým procesem</b>
Vyloučení jiných příčin kognitivního poklesu, kde je to možné
Důkaz longitudinálního poklesu v kognitivních funkcích, kde je to uskutečnitelné
Historie konzistentní s genetickými faktory pro AN, kde je to relevantní

Biomarkery mohou být užity k určení pravděpodobnosti diagnózy MCI při AN. Pokud jsou biomarkery z obou kategorií (biomarkery akumulace  $\beta$ -amyloidu a biomarkery neuronálního poškození, viz dříve) pozitivní, pak je diagnóza MCI při AN vysoce pravděpodobná. Pokud je

jedna ze skupiny biomarkerů pozitivní a druhá nebyla či nemohla být zjištěna, pak je zde „střední“ pravděpodobnost patofyziologických procesů při AN. Při protichůdných výsledcích jsou biomarkery považovány za nevypovídající. V případě negativního výsledku v obou skupinách biomarkerů je pak přítomnost patofyziologie při AN nepravděpodobná a měly by být hledány biomarkery svědčící pro onemocnění jiné etiologie.

## **2.5 Preklinické stádium AN**

Preklinické stádium je asymptomatická fáze AN, přičemž v mozku jsou již přítomny patofyziologické znaky AN. Co se týče kognice, tak sem patří pacienti zcela asymptomaticí a pacienti s velmi malým a obtížně zjištělným poklesem v kognici pohybující se v pásmu normy. Tento pokles by mohl být zaznamenán v porovnání s předchozími výkony při opakovaných vyšetřeních (Sperling et al., 2011).

Kritéria pro preklinická stadia (Sperling et al., 2011) jsou v současné době určena pouze pro výzkumné účely a nemají bezprostřední klinické implikace. Tato výzkumná kritéria zahrnují převážně biomarkery.

## **2.6 Testy s KUVV v diagnostice AN**

Nejprve popíšeme, jak se užití testu s KUVV promítlo do diagnostických kritérií pro AN, dále zmíníme validizační studie testu FCSRT a na závěr se budeme zabývat otázkou, zdali jsou testy s tímto paradigmatem efektivnější v diagnostice AN než testy toto paradigma neobsahující.

### ***2.6.1 Doporučení testu s KUVV v diagnostických kritériích***

Užití testu s paradigmatem KUVV je opakovaně doporučováno v kritériích pro diagnostiku a výzkum AN (Albert et al., 2011; Dubois et al., 2007; Dubois et al., 2014; Hort et al., 2010), přičemž v některých z nich je přímo jmenován test FCSRT (Albert et al., 2011; Hort et al., 2010). V řadě studií byla prokázána užitečnost testu FCSRT v diagnostice AN.

### ***2.6.2 Diskriminační validita testu FCSRT***

Bylo prokázáno, že pomocí testu lze spolehlivě odlišit osoby ve stádiu demence od osob bez kognitivních obtíží. Např. Groberová, Buschke, Crystal, Bang a Dresner (1988) uvádějí pro kompozitní skóre celkového vybavení senzitivitu 94%, specifitu 99%, pozitivní prediktivní hodnotu 98% a negativní prediktivní hodnotu 96% (N = 120). Přičemž kompozitní skóre celkového vybavení měl statisticky významně lepší diskriminační schopnost než skóre volného vybavení a rekognice.

Saka et al. (2006) uvádějí u kompozitního skóru celkového vybavení 100% senzitivitu a 93,9% specifitu (AUC = 0,99) u turecké verze ECR testu při odlišení osob s pravděpodobnou AN od kontrolní skupiny. Skóry za jednotlivé pokusy volného vybavení i kompozitní skór volného vybavení vykazovaly též vysokou senzitivitu a specifitu. ECR test vykazoval dobrou senzitivitu (82,2%) a specifitu (94,4%) při odlišení osob s pravděpodobnou AN od osob s MCI v kompozitním skóru celkového vybavení (AUC = 0,95). V odlišení osob s MCI od kontrolní skupiny již byly hodnoty senzitivity (55,6%) a specifity (78,8%) nižší, jako nejužitečnější se jevil skór třetího pokusu volného vybavení (AUC = 0,69).

### **2.6.3 FCSRT v predikci konverze do demence**

FCSRT se jeví jako validní nástroj v predikci konverze do demence. Např. ve studii Groberové, Liptona, Halla a Crystala (2000) predikovaly nižší skóry v kompozitním skóru volného vybavení predikci do demence v následujících 5 letech (senzitivita 85% a specifita 80% při cut off skóru 24/48). Ve francouzské studii Sarazinové et al. (2007) predikovaly výsledky testu FCSRT konverzi z MCI do demence v následujících 3 letech. Pro kompozitní skór volného vybavení (cut off = 17/48) byla senzitivita 71,2% a specifita 91,8% (AUC = 0,92), pro kompozitní skór celkového vybavení (cut off = 40/48) byla senzitivita 79,7% a specifita 89,9% (AUC = 0,94).

Tyto studie pracovaly ovšem s klinickými vzorky, v longitudinální studii využívající data ze studie normálního stárnutí byl zjištěn pokles v kompozitním skóru volného vybavení 7 let před diagnózou demence (Grober et al., 2008).

V longitudinální studii Auriacombové et al. (2010) byla zkoumána validita testu FCSRT v predikci demence po 2 a 5 letech od počátečního měření na populaci občanů starších 65 let ve třech francouzských městech (v rámci *The Three-City Study*). Byly stanoveny cut-off skóry pro predikci demence obecně i pro predikci demence při AN (viz tabulka níže). Navzdory dobré senzitivě testu, je nutné brát nízké skóry v testu s rezervou vzhledem k nízkým pozitivním prediktivním hodnotám testu – mnoho lidí s nízkými skóry v testu nemusí do 5 let konvertovat do demence. Dosažené vysoké skóry FCSRT mohou být při užití u běžné populace užitečné především k vyloučení demence.



**Tab. 2 – Cut-off skóry v predikci konverze do demence u AN u běžné populace dle Auriacombové et al. (2010, s. 1764-1765)**

	Cut-off skór	Senz.	Spec.	PPV	NPV
Do 2 let	Kompozitní skór volného vybavení $\leq 16/48$	73,3%,	88,9%	7,2%	99,7%
	Kompozitní skór celkového vybavení $\leq 32/48$	60%	96,5%	16,7%	99,5%
Do 5 let	Kompozitní skór volného vybavení $\leq 22/48$	92,3%	63,9%	8,2%	99,6%
	Kompozitní skór celkového vybavení $\leq 42/48$	69,2%	76,7%	9,4%	98,6%

Senz. – senzitivita; Spec. – specificita; PPV – pozitivní prediktivní hodnota; NPV – negativní prediktivní hodnota

#### **2.6.4 Jsou testy s KUVV efektivnější než testy bez tohoto paradigmatu v diagnostice AN?**

Jsou však testy s paradigmatem KUVV efektivnější než testy epizodické paměti bez tohoto paradigmatu?

Některé studie svědčí pro to, že testy s paradigmatem KUVV nejsou efektivnější než toto paradigma neobsahující. Např. ve studii Vogela, Mortensenba, Gadea a Waldemara (2007) byly nalezeny podobné hodnoty senzitivity a specificity, jak pro test s paradigmatem KUVV (*Category Cued Recall test*) a testem obsahujícím pouze volné vybavení (*deseti položkový test z Alzheimer's Disease Assessment Scale*) pro odlišení kontrolní skupiny pro osoby s Alzheimerovou demencí. V jiných studiích se FCSRT jeví jako efektivnější než testy bez paradigmatu KUVV. Např. Derby et al. (2013) porovnávali u testů FCSRT a LM<sup>19</sup> jejich prediktivní schopnost konverze do demence při AN u lidí se subjektivními stížnostmi na paměť v následujících 2–4 letech. Zjistili, že kompozitní skór spontánního vybavení ve FCSRT má lepší prediktivní schopnost než skór bezprostředního vybavení v LM.

Porovnáním testu FCSRT a LM se také zabývaly dvě studie zkoumající souvislost atrofie hipokampů s výsledky paměťových testů, přičemž jejich výsledky také nejsou v souladu. Vyhnálek et al. (2014) zjišťovali, který ze tří často používaných testů (AVLT, ECR a ROCFT<sup>20</sup>) lépe odráží hipokampální atrofii v kombinovaném vzorku kognitivně zdravých osob a osob s MCI. Všechny tři testy korelovaly s hodnotami objemu pravého i levého hipokampu srovnatelně. Kdežto ve studii Zimmermana et al. (2008), byly objem hipokampu a NAA/Cr (poměr N-acetylasparát/kreatin) shledány nezávislými prediktory kompozitního skóru volného vybavení FCSRT-IR, kdežto model pro bezprostřední vybavení v LM nebyl signifikantní.

Na otázku, zdali jsou testy užívající sématické kódování materiálu k zapamatování a poskytující kategoriální vodítka při vybavování efektivnější než tradiční metody testující

<sup>19</sup> LM (Logical Memory) – subtest Logická paměť (Logical Memory) z revidované verze Wechslerovy paměťové škály (Wechsler Memory Scale-Revised).

<sup>20</sup> ROCFT – Reyova-Osterriethova komplexní figura. Proband je žádán o nakreslení kopie předlohy bez instrukce k zapamatování a poté je po určitém časovém intervalu žádán o reprodukci.

volné vybavení, se snažili nalézt odpověď Carlesimo, Perri a Caltagirone ve svém review v roce 2011. Nenalezli ovšem dostatečný počet studií porovnávajících přímo testy s tímto paradigmatem a bez něj. Stejně tak otázku, zdali jsou testy s paradigmatem KUVV efektivnější v predikci konverze z MCI do Alzheimerovy demence nedokázali uspokojivě zodpovědět o tři roky později jiní výzkumníci (Gainotti, Quaranta, Vita & Marra, 2014). Na tuto otázku nebude možné uspokojivě odpovědět, dokud nebude provedeno větší množství studií přímo porovnávajících testy s paradigmatem KUVV a testy bez tohoto paradigmatu (Carlesimo et al., 2011; Gainotti et al., 2014).

### 3. Kognitivní deficit u vaskulární demence

V této části bude nejprve pojednáno o vaskulární demenci, o cerebrovaskulárních onemocněních, která ji mohou způsobovat, a o heterogenitě klinických projevů. V této práci nás zajímá především kognitivní deficit způsobený onemocněním malých cév, proto bude další podkapitola věnována subkortikální (ischemické) demenci. Následně pojednáme o konceptu vaskulárního kognitivního deficitu (*vascular cognitive impairment, VCI*), jež je zastřešujícím pojmem pro širší spektrum poruch včetně mírné vaskulární kognitivní poruchy, u níž závažnost projevů neodpovídá syndromu demence. Pro terminologickou nejednotnost tohoto konceptu jej uvádíme až na závěr. Vzhledem k tomu, že je přítomnost vaskulárních změn ve studiích zkoumajících testy s paradigmatem KUVV téměř vždy operacionalizována pomocí kvantifikace nálezů zobrazovacích metod, pojednáme o souvislosti vaskulárních změn a testů s KUVV až v kapitole čtvrté, která je věnována souvislosti mozkových struktur s výkonem v testech s KUVV.

#### 3.1 Vaskulární demence

Vaskulární demenci (VaD) lze obecně definovat jako „kognitivní deficit vznikající na podkladě cévního onemocnění mozku“ (Telecká, 2006, s. 177).

##### 3.1.1 Klasifikace vaskulárních demencí

Existuje celá řada klasifikací vaskulárních demencí, Telecká et al. (2006) uvádějí dělení dle jejich lokalizace, etiologie a klinického průběhu.

Dle **lokalizace** lze vaskulární demence dělit na kortikální a subkortikální. Mezi kortikální demence patří strategicky umístěný infarkt a multiinfarktová demence, mezi demence subkortikální řadíme lakunární demence a Biswangerovu nemoc.

Dle **etiologie** lze rozlišovat demence ischemické a hemoragické. Mezi ischemické demence patří onemocnění malých i velkých tepen, kardioembolizace a difúzní hypoxie.

Dle **klinického průběhu** můžeme vaskulární demence klasifikovat jako akutní a subakutní. Akutní VaD se rozvíjejí do tří měsíců po iktu, subakutní mají chronicko-progredující průběh.

##### 3.1.2 Cerebrovaskulární onemocnění způsobující vaskulární demenci

VaD demence může být způsobena onemocněním malých či velkých cév (Telecká, 2006).

Při **postižení velkých cév** se mohou vyskytnout jeden nebo více teritoriálních infarktů umístěných kortikálně či subkortikálně. V prvním případě mluvíme o demenci na podkladě

izolovaného, strategicky umístěného infarktu, v druhém případě pak o multiinfarktové demenci (Telecká, 2006).

**Onemocnění malých cév** často zahrnuje subkortikální struktury jako je hluboká šedá hmota (bazální ganglia a talamus) či bílá hmota (periventrikulární a hluboká), což vede k projevům **subkortikální vaskulární demence**. Pokud jsou léze umístěny především v hluboké šedé hmotě, je tento typ subkortikální demence nazýván jako **lakunární stav** (*lacunar state*). Pokud jsou léze umístěny především v bílé hmotě, jedná se o **Biswangerovu nemoc** (Jeong , Kim, Seo & Na, 2009). Patří sem také autozomálně dědičné onemocnění CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical ischemic leukoencephalopathy*), u kterého dochází k poškození bílé hmoty a subkortikálním infarktům (Telecká, 2006).

Mezi další cévní onemocnění, která mohou způsobit VaD patří například různé hemoragické léze či hypoperfúze (více viz Román et al., 1993).

### **3.1.3 Změny v mozku u vaskulární demence**

Na anatomické úrovni se může vyskytovat řada změn. Infarkty jsou ložiska ischemické nekrózy o průměru větším než 1 cm. Lakunární infarkty (nazývané také jako lakuny) dosahují maximálně 1 cm, jejich nahromadění v subkortikálních oblastech šedé a bílé hmoty se označuje jako status lacunaris. Mikroskopická ložiska ischemické nekrózy v mozkové kůře se označují jako mikroinfarkty. Leukoaraióza je termín pro poškození bílé hmoty v okolí postranních komor mozku. K cévním změnám patří arterosklerotické změny, arteiolopatie a amyloidová angiopatie, které vedou ke snížení mozkového průtoku (Telecká, 2006).

### **3.1.4 Rizikové faktory a léčba vaskulární demence**

Telecká (2006) uvádí na základě studia několika zdrojů literatury rizikové faktory léčbou ovlivnitelné a neovlivnitelné. Uvedeme jen ty ovlivnitelné, mezi něž patří arteriální hypertenze, diabetes mellitus, hypercholesterolémie, ischemická choroba srdeční, fibrilace síní, arteroskleróza, kardioembolizace, nadváha, kouření a zvýšená konzumace alkoholu (Telecká, 2006).

Terapeutické působení je zaměřeno především na ovlivňování rizikových faktorů a sekundární prevenci ischemických iktů. V České republice nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění inhibitory acetylcholinesterázy, přestože jejich částečné efekty jsou prokázány (Bartoš & Řípová, 2012).

### ***3.1.5 Kognitivní deficit u vaskulární demence dle typu cerebrovaskulárního onemocnění***

Vzhledem k tomu, že vaskulární demence může být způsobena řadou různých cerebrovaskulárních onemocnění, lze u ní pozorovat i poměrně heterogenní klinický obraz (Telecká, 2006).

U **strategicky umístěných infarktů** záleží na lokalizaci léze dle postižené arterie (Telecká, 2006). Při zasažení temporálního laloku dominantní hemisféry se může objevit hipokampální porucha deklarativní paměti (anterográdní i retrográdní), často společně s afázií. Léze temporálního laloku nedominantní hemisféry se projevuje spíše narušením vizuální neverbální paměti společně s apraxií a stavy zmatenosti. Zasažení frontálních laloků se projevuje frontálním syndromem s narušením krátkodobé paměti a exekutivních funkcí (Hort & Rusina, 2007).

U **multiinfarktové demence** dochází k mnohočetným teritoriálním infarktům při uzavěru či zúžení hlavních mozkových tepen. Multiinfarktová demence se často rozvíjí rychle a obtíže se stupňovitě zhoršují (Telecká, 2006). Tento typ demence často progreduje do těžké subkortikální demence, kde je přítomno narušení krátkodobé paměti a soustředění, motorických schémat a implicitní paměti. Deklarativní paměť je postižena méně, efekt nápovědy je zachován po delší dobu. Typické jsou skokovité zhoršování se kognice a ložiskové neurologické projevy (např. hemiparéza, poruchy čítí, kmenové projevy či extrapyramidové postižení (Hort & Rusina, 2007).

**Subkortikální vaskulární demence** je onemocnění malých tepen v subkortikální oblasti. Je pro něj typický chronický průběh s fluktuacemi a progresivní zhoršování se. Klinickou manifestací je frontální deficit (narušení exekutivních funkcí a paměti), zpomalené psychomotorické tempo, apatie a deprese. Mezi subkortikální vaskulární demence patří lakunární demence, Biswangerova nemoc a CADASIL. O jejich projevech bude pojednáno podrobněji později v části věnované subkortikálním demencím (Telecká, 2006).

Multiinfarktová demence a onemocnění bílé hmoty se často vyskytují společně (Hort & Rusina, 2007).

### ***3.1.6 Diagnostika vaskulární demence***

K odlišení VaD od neurodegenerativních demencí se často užívá Hachinského škály, na níž se boduje 13 klinických projevů (náhlý vznik, schodovité horšení, kolísavý průběh, noční zmatenost, relativní zachování osobnosti, deprese, somatické příznaky, emoční nestálost, hypertenze, anamnéza iktu, známky přidružené arterosklerózy, neurologické ložiskové projevy

v anamnéze, ložiskový neurologický nález). Přičemž skór větší než 7 z celkových 18 svědčí pro vaskulární demenci (např. viz Hort & Rusina, 2007).

Od doby vzniku Hachinského škály (Hachinski et al., 1975) však došlo k technickému rozvoji a dostupnosti zobrazovacích metod, jejichž užití je vyžadováno v současných diagnostických kritériích (Erkinjuntti et al., 2000; Román et al., 1993).

Diagnostických kritérií existuje celá řada (např. DSM-III<sup>21</sup>, DSM-IV, DSM-V, MKN-10, ADDTC<sup>22</sup> a NINDS-AIREN<sup>23</sup>), přičemž studie porovnávající různá diagnostická kritéria nacházejí značné rozdíly v klasifikaci osob v závislosti na užitých kritériích (Pohjasvaara, Mäntylä, Ylikoski, Kaste & Erkinjuntti, 2000; Wetterling, Kanitz & Borgis, 1996). Nejčastěji užívanými výzkumnými kritérii pro vaskulární demenci jsou kritéria NINDS-AIREN (Román et al., 1993).

### **NINDS-AIREN kritéria pro vaskulární demenci**

NINDS-AIREN kritéria zahrnují kritéria pro stanovení pravděpodobné (*probable*), možné (*possible*) a jisté (*definite*) vaskulární demence (Román et al., 1993).

Pro stanovení diagnózy **pravděpodobné** demence musí být přítomny všechny následující rysy:

1. Přítomnost demence. Demence je definována jako pokles z předchozí vyšší úrovně fungování a manifestující se postižením paměti a dvou nebo více dalších kognitivních domén. Tyto deficity by měly být natolik vážné, že interferují s aktivitami denního života, které nelze vysvětlit samotnými fyzickými vlivy onemocnění. Diagnóza by neměla být stanovena za přítomnosti onemocnění, která mohou způsobit kognitivní deficit (např. delirium, psychózy, ale i např. AN).
2. Přítomnost cerebrovaskulárního onemocnění prokázána neurologickým ložiskovým nálezem a zobrazovacími metodami (CT nebo MRI),
3. Souvislost mezi demencí a cerebrovaskulárním onemocněním splněním jedné nebo více z následujících podmínek, kterými jsou počátek demence do 3 měsíců po iktu a/nebo náhlý vznik nebo kolísavý průběh a schodovité zhoršování se kognitivního deficitu (Román et al., 1993).

---

<sup>21</sup> DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) – Diagnostický a statistický manuál mentálních poruch

<sup>22</sup> ADDTC – *State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers*.

<sup>23</sup> NINDS-AIREN - *National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*.

Mezi klinické rysy, které jsou konzistentní s diagnózou **pravěpodobné** VaD konzistentní patří časné narušení chůze, motorická nestabilita a časté pády, časté močení a jiné urologické symptomy nevysvětlitelné urologickým onemocněním, pseudobulbární paralýza, změny osobnosti a nálady a jiné subkortikální deficity zahrnující narušení psychomotorického tempa a exekutivních funkcí.

Klinické rysy, které naopak činí diagnózu VaD nejistou či nepravděpodobnou jsou časný výskyt paměťového deficitu a progresivní zhoršování se paměti a dalších kognitivních funkcí (např. fatických funkcí, motorických schopností a percepce) při neodpovídajícím nálezů fokálních lézí pomocí zobrazovacích metod.

Klinická diagnóza **možné** VaD může být stanovena za přítomnosti demence a neurologických ložiskových příznaků, avšak při absenci průkazu cerebrovaskulárního onemocnění pomocí zobrazovacích metod; či při absenci jasné časové souvislosti mezi počátkem demence a vznikem cerebrovaskulárního onemocnění; nebo u nenápadného počátku onemocnění s variabilním průběhem (plató nebo zlepšení) při současném průkazu cerebrovaskulárního onemocnění pomocí zobrazovacích metod.

Diagnóza **jisté** VaD může být stanovena v případě splnění kritérií pro *pravděpodobnou* VaD, histopatologickém nálezů (biopsie či pitvy) cerebrovaskulárního onemocnění, absenci neurofibrilárních klubek a neuritických plak v míře neodpovídající věku a při absenci jiných onemocnění, která mohou způsobovat demenci.

Pro výzkumné účely lze užívat podkategorie jako je kortikální VaD, subkortikální VaD, Biswangerova nemoc a talamická demence. Lze také užít termín „AN při cerebrovaskulárním onemocnění“ (*Alzheimer's Disease with cerebrovascular disease*) pro pacienty, kteří splňují diagnostická kritéria pro možnou AN a je zde přítomen důkaz pro cerebrovaskulární onemocnění (klinicky nebo pomocí zobrazovacích metod; Román et al., 1993).

Tato kritéria dosahují vysoké specifity ovšem na úkor senzitivity, jelikož vznikla pro výzkumné účely. Pro klinickou praxi je dle Telecké (2006) stále vhodnější užití Hachinského ischemický skóre pro jeho vysokou senzitivitu.

### **Vaskulární demence v MKN-10**

V MKN-10 je vaskulární demence definována jako „je následek mozkových infarktů, způsobených cévní chorobou včetně hypertenzní cerebrovaskulární choroby. Infarkty jsou většinou malé, ale jejich vliv se kumuluje“ (Světová zdravotnická organizace, 2013, s. 190).

Diagnostická vodítka pro vaskulární demenci zahrnují přítomnost demence a obvykle nerovnoměrné zhoršení kognitivních funkcí. Pravděpodobnost diagnózy zvyšuje náhlý začátek nebo postupná deteriorace, stejně tak ložiskové neurologické obtíže. Někdy je diagnózu možno potvrdit jen užitím zobrazovacích metod. Přidružené rysy mohou být hypertenze, karotický šelest, emoční labilita s přechodnou depresivní náladou, pláčem nebo záchvaty smíchu, přechodné epizody zastřené vědomí či delirium (často vyvolané dalšími mozkovými infarkty). Osobnost je při vaskulární demenci poměrně zachovaná, ačkoliv někdy může být změna osobnosti s apatií či dezinhibicí, nebo se zvýrazněním dřívějších povahových rysů (Pavlovský, Sartorius & Palčová, 2000).

V MKN-10 je zahrnuta vaskulární demence s akutním začátkem (F01.0), multiinfarktová demence (F01.1), subkortikální vaskulární demence (F01.2) a smíšená kortikální a subkortikální demence (F01.3). Je zde prostor i pro diagnózu jiné či nespecifikované vaskulární demence.

### **3.2 Subkortikální vaskulární demence**

Jak je zřejmé z dříve uvedeného, koncept vaskulární demence v sobě zahrnuje heterogenní skupinu onemocnění rozličných příčin a klinických manifestací. Za účelem získat homogennější skupinu pro klinické studie vznikla kritéria pro subkortikální (ischemickou) vaskulární demenci<sup>24</sup> (Erkinjuntti et al., 2000; Román, Erkinjuntti, Wallin, Pantoni & Chui, 2002).

Subkortikální vaskulární demence je jednou z nejčastějších příčin kognitivního poklesu u starších osob. Často však zůstává nerozpoznána a nedignostikována. Je příčinou významného počtu demencí, opakovaných pádů a následných zlomenin kyčlí a inkontinence, a ve svém důsledku vede k institucionalizaci (Román et al. 2002).

#### **3.2.1 Onemocnění malých cév**

U subkortikální vaskulární demence je předpokládánou primární příčinou onemocnění malých cév (*small vessel disease*). Typickým nálezem zobrazovacích metod jsou lakunární infarkt/y a ischemické léze bílé hmoty, typicky umístěné subkortikálně (Erkinjuntti et al., 2000)

Subkortikální umístění zahrnuje především bazální ganglia, bílou hmotu mozkovou a mozkové kmeny. Na podkladě ischemie vznikají kompletní infarkty (lakunární infarkty či mikroinfarkty)

---

<sup>24</sup> Erkinjuntti et al. (2000) používají v diagnostických kritériích pojem subkortikální vaskulární demence, Román et al. (2002) pak termín subkortikální ischemická vaskulární demence. Pro účely této práce budou oba termíny považovány za synonyma.

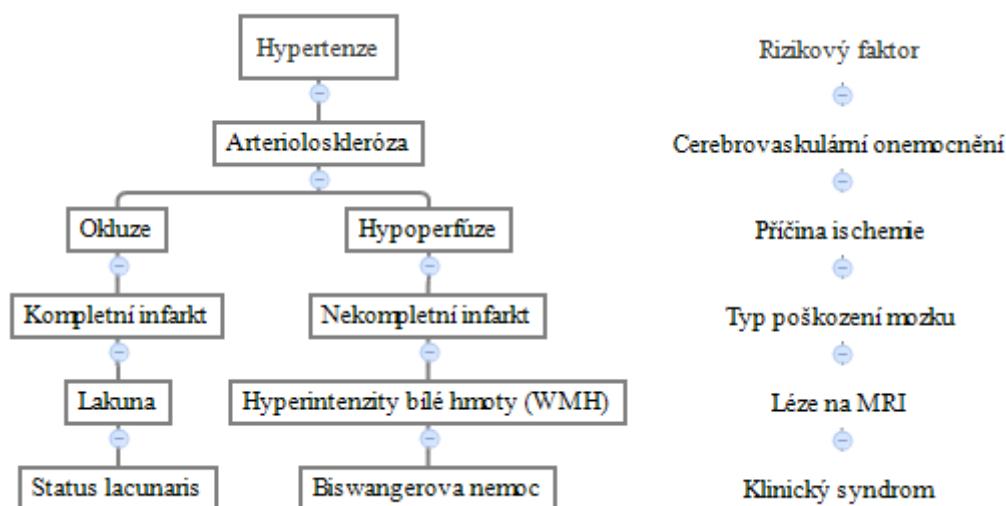


či nekompletní infarkty hluboké bílé hmoty mozkové. Lakunární infarkty neboli lakuny jsou malé ischemické infarkty, po nichž zůstávají malé dutinky v mozkové tkáni, které mají v průměru méně než 15 mm. Lakunární infarkty nejčastěji zasahují bazální ganglia, capsula interna, talamus, mozkový kmen a centrum semiovale. Lakuny v bílé hmotě mohou být překryty oblastmi, ve kterých jsou přítomny změny bílé hmoty (*white matter changes*). Velikost mikroinfarktů se pohybuje od několika mikrometrů do zhruba jedné desetiny velikosti lakun (Román et al., 2002).

### 3.2.2 Patofyziologie subkortikální ischemické vaskulární demence

Při vaskulární ischemické subkortikální demenci probíhají patofyziologické procesy dvěma hlavními způsoby. Buď uzavření arterioly v důsledku arteriolosklerózy způsobí kompletní (lakunární) infarkt, který vede ke status lacunaris. Nebo při hypoperfúzi dochází k nekompletním infarktům, které jsou na nálezu MRI označovány jako hyperintenzity bílé hmoty (*white matter signal hyperintensities*, WMH) a jsou projevem Biswangerovy nemoci. Oba způsoby jsou přehledně znázorněny na následujícím schématu. Avšak lakuny a léze bílé hmoty se často vyskytují společně. Často je také u jednoho pacienta přítomno onemocnění malých i velkých cév (Román et al., 2002).

Obr. Schéma patofyziologie subkortikální ischemické vaskulární demence



Převzato a přeloženo z Román et al., (2002, s. 427)

### 3.2.3 Narušení prefrontálních subkortikálních okruhů

Prefrontální subkortikální okruhy mohou být narušeny lakunami ve striatu, globus pallidus či v talamu nebo v případě, že léze bílé hmoty naruší konektivitu přední cingulární či prefrontální kůry s bazálními ganglii či talamem (Román et al., 2002). Narušení dorzolaterálního

prefrontálního subkortikálního okruhu vede k exekutivní dysfunkci, narušení orbitofrontálního okruhu k disinhibovanému chování, emoční labilitě a změnám osobnosti. Pacienti mohou být zvýšeně iritabilní a chovat se nepřiměřeně vzhledem k sociálním situacím. Narušení přední cingulární kůry způsobuje sníženou motivaci. Při bilaterálním poškození přední cingulární kůry se objevuje akinetický mutismus (Tekin & Cummings, 2002).

Ischemické léze ovlivňují prefrontální subkortikální okruh, což z velké části vysvětluje kognitivní, behaviorální a neurologické projevy subkortikální vaskulární demence (Erkinjuntti et al., 2000). Klinicky se subkortikální ischemická vaskulární demence manifestuje jako subkortikální syndrom.

### ***3.2.4 Kritéria subkortikální vaskulární demence***

Kritéria pro subkortikální vaskulární demenci (Erkinjuntti et al., 2000) jsou modifikací NINDS-AIREN kritérií pro pravděpodobnou vaskulární demenci (Román et al., 1993).

Kritéria zahrnují podrobně popsání nálezu na zobrazovacích metodách (CT a MRI) pro onemocnění malých tepen, popis kognitivního syndromu a neurologické znaky a/nebo anamnézu indikující cerebrovaskulární onemocnění. Původní NINDS-AIREN kritéria zahrnují požadavek ohledně časové souvislosti mezi vznikem cerebrovaskulárního onemocnění a demence. U subkortikální vaskulární demence není tento požadavek zahrnut, jelikož její počátky jsou často nenápadné. Kritéria také zahrnují charakteristiky podporující diagnózu subkortikální VaD a rysy, které ji činí nepravděpodobnou či nejistou (Erkinjuntti et al., 2000).

Vyčerpávající kritéria pro nálezu na zobrazovacích metodách jsou dostupná v práci Erkinjunttiho et al. (2000), zde zmíníme pouze kognitivní syndrom.

### ***3.2.5 Kognitivní profil u subkortikální vaskulární demence***

Kognitivní syndrom u subkortikální vaskulární demence zahrnuje dysexekutivní syndrom a narušení paměti, přičemž oboje představuje pokles oproti přechozí úrovni fungování a interferuje s vykonáváním komplexních pracovních a sociálních aktivit. Tento pokles ve fungování nelze vysvětlit samotnými fyzikálními aspekty cerebrovaskulárního onemocnění (Erkinjuntti et al., 2000).

Dysexekutivní syndrom se projevuje narušením ve formulování cíle, iniciaci, plánování organizování, sekvenčním zpracování (řazení), vykonávání, změně nastavení a udržení činnosti a ve schopnosti abstrakce. Paměťový deficit se vyznačuje narušením vybavením při relativně

intaktní rekognici, méně závažným zapomínáním při zachovaném efektu nápovědy. Narušení paměti může být pouze mírného rozsahu (Erkinjuntti et al., 2000).

### 3.3 Koncept vaskulárního kognitivního deficitu

Vaskulární kognitivní deficit<sup>25</sup> (*vascular cognitive impairment, VCI*) je heterogenní skupinou kognitivních poruch, u nichž je přepokládánou příčinou vaskulární onemocnění. Je to zastřešující pojem pro vaskulární kognitivní poruchu, jež nedosahuje závažnosti demence (*VCI-no dementia, VCIND*), vaskulární demenci (*vascular dementia, VaD*) a kognitivní postižení smíšeného, primárně neurodegenerativního původu (*mixed dementia*) – nejčastěji se jedná o smíšenou formu Alzheimerovy nemoci a vaskulární demence (Moorhouse & Rockwood, 2008).

Tento koncept vznikl v důsledku s nedostatečností konceptu multiinfarktové demence (Hachinski, Lassen & Marshall, 1974), v reakci na to, že diagnostická kritéria pro vaskulární demenci nezahrnují celé spektrum poruch, jež se vyskytují v klinické praxi, a z potřeby výzkumníků po standardizaci kritérií ke studiu různých manifestací VCI. Osoby s VCI také často nesplňovaly kritéria pro vaskulární demenci založená na kritériích pro AN, kde byla vyžadována přítomnost značného narušení paměti, jež není nutně hlavním symptomem vaskulární demence (Moorhouse & Rockwood, 2008; O'Brien et al., 2003).

#### 3.3.1 Mírná vaskulární kognitivní porucha

Mírná vaskulární kognitivní porucha je pojem pro vaskulární kognitivní poruchu, jež nedosahuje závažnosti demence (Moorhouse & Rockwood, 2008). Koncept mírné vaskulární kognitivní poruchy zahrnuje osoby, jejichž symptomy s sebou ještě nepřinášejí značné funkční narušení. Velký podíl osob s mírnou vaskulární kognitivní poruchou tvoří lidé s subkortikální ischemií a kognitivním postižením předpokládané vaskulární příčiny (Moorhouse & Rockwood, 2008).

V literatuře bývá koncept mírné vaskulární kognitivní poruchy označován různými termíny, např. *VCI-no dementia* (Moorhouse & Rockwood, 2008), *vascular predementia mild cognitive impairment* (Portet et al., 2006), *vascular mild cognitive impairment* (O'Brien et al., 2003), *VCI-not demented* (Vasquez & Zakzanis, 2015). Terminologická nejednotnost se odráží i do českého prostředí, kdy jsou pro tento koncept používány různé pojmy – např. vaskulární

---

<sup>25</sup> Tento překlad používá Telecká (2006).

kognitivní porucha (Bartoš & Řípová, 2012) či mírný vaskulární kognitivní deficit (Telecká, 2006).

Pro přehlednost budeme v této práci vaskulární kognitivní poruchu nedosahující závažnosti demence nazývat jednotně **mírnou vaskulární kognitivní poruchou**, originální termíny z citovaných prací budou uvedeny pouze v závorce.

### ***3.3.2 Kognitivní profil u mírné vaskulární kognitivní poruchy***

Vasquez a Zakzanis (2015) uvádějí, že řada studií nachází jako dominující kognitivnímu profilu poruchu exekutivních funkcí a psychomotorického tempa, ale zároveň reflektují nekonzistentnost ve výsledcích výzkumných studií. Proto realizovaly dvě meta-analytická zkoumání ohledně kognitivního profilu osob s mírnou vaskulární kognitivní poruchou při onemocnění malých tepen (*vascular cognitive impairment not demented due to cerebral small vessel disease*). Do první meta-analýzy zahrnuli studie porovnávající kognitivní výkon osob s mírnou vaskulární kognitivní poruchou a zdravých kontrolních subjektů. V druhé meta-analýze si autoři kladli otázku, jak se liší výkon mezi osobami s mírnou vaskulární kognitivní poruchou a nevaskulární MCI. Za nevaskulární MCI považovali osoby s AN, s atrofií hipokampů či s jinou neurodegenerací.

Vzhledem ke kontrolní skupině vykazovaly osoby s mírnou vaskulární kognitivní poruchou oslabení ve všech zkoumaných kognitivních doménách, přičemž nejvíce bylo narušeno psychomotorické tempo a nejméně pracovní paměť. V porovnání s osobami s nevaskulární MCI měly osoby s mírnou vaskulární kognitivní poruchou nejvíce narušeno psychomotorické tempo a exekutivní funkce, zatímco osoby s nevaskulární MCI vykazovaly větší deficit v oddáleném vybavení z paměti. Skupiny se také lišily ve výkonu v testech fatických funkcí, pracovní paměti, okamžitého vybavení z paměti a v testech vizuospaciální konstrukce. Kognitivní profily osob s mírnou vaskulární kognitivní poruchou se překrývají a nelze tedy na jejich základě tyto dvě skupiny odlišit (Vasquez & Zakzanis, 2015).

## **4. Vzorce výkonu v testech s KUVV a jejich mozkové koreláty**

V následující části zmíníme studie zabývající se paradigmatickým KUVV, které kvantifikují rozsah atrofie hipokampů a/nebo vaskulárních změn pomocí hodnocení zobrazovacích metod.

Nejprve bude pojednáno o studiích zabývajících se rolí frontálních a mediotemporálních laloků na výkonu v testech s KUVV.

### **4.1 Role frontálních a mediotemporálních laloků**

Lekeu et al. (2003) zkoumali, jaké oblasti mozku jsou více zapojeny při volném vybavení oproti vybavení s vodítky a naopak při proceduře KUVV. Skóry ve volném vybavení (pokus 1 a oddálené vybavení) více souvisely s aktivitou pravých frontálních oblastí v porovnání se skóry při vybavení s vodítky. U vybavení s vodítky byla výraznější aktivita v parahipokampálních oblastech v porovnání s volným vybavením. Při porovnání výkonů pacientů s AN a kontrolních subjektů bylo zjištěno, že nižší volné vybavení souvisí s úbytkem funkčních spojení mezi frontálními a mediotemporálními oblastmi u pacientů s AN oproti zdravým kontrolním subjektům.

Wheeler, Stuss a Tulving (1995) se ve svém review zaměřili na výkon osob s frontální patologií oproti kontrolní skupině v testech volného vybavení, vybavení s vodítky a rekognice napříč studiemi. Frontální patologie vedla k signifikantními narušení u 44% osob s frontální patologií. Narušení bylo přítomno ve všech třech typech testu. Nejvíce bylo narušeno volné vybavení (v 80% případů narušení paměti), nejméně postižena byla rekognice (v 8% případů). Vybavení s vodítky bylo narušeno v 50% případů.

### **4.2 Atrofie hipokampů a KUVV**

Souvislost atrofie hipokampů se skórem volného vybavení byla dokázána např. ve studii Zimmermana et al. (2008), ve které bylo zjištěno, že objem hipokampu a NAA/Cr (poměr N-acetylasparát/kreatin) jsou nezávislými prediktory kompozitního skóru volného vybavení FCSRT-IR a vysvětlují 30% jeho variance. Prediktory kompozitního skóru celkového vybavení bohužel nebyly zkoumány, pro stropový efekt v tomto skóru.

Ve studii Vyhnálka et al. (2014), v níž byl používán přímo test ECR, byly nalezeny středně silné statisticky významné korelace obou skóre ECR s objemem pravého i levého hipokampu u kombinovaného vzorku osob bez kognitivních obtíží a osob s MCI.

Souvislost atrofie hipokampů se skóry v testech epizodické paměti je poměrně dobře známá (např. Squire, 2009). V současné době jsou testy s KUVV doporučovány v diagnostice AN

(Albert et al., 2011; Dubois et al., 2007; Dubois et al., 2014; Hort et al., 2010), o čemž bylo podrobněji pojednáno ve druhé kapitole.

Řada studií krom objemu hipokampů (či jiného markeru patofyziologických mechanismů typických pro AN) zahrnuje i operacionalizaci vaskulárních změn (nejčastěji ve formě WMH či lakunárních infarktů), proto bude o těchto studiích pojednáno dohromady dále.

### **4.3 Atrofie hipokampů a vaskulární změny v testech s KUVV**

Nordahlová et al. (2005) zkoumali předpoklad odlišných mechanismů vzniku narušení epizodické paměti u pacientů s atrofií hipokampů a WHM. Předpokládali, že u pacientů s WHM může neschopnost podržet informace a manipulovat s nimi v rámci pracovní paměti vést k narušení kódování a vybavování z epizodické paměti. Oproti tomu u osob s hipokampální atrofií předpokládají vliv pouze této atrofie na epizodickou paměť.

V této studii podstoupily 3 skupiny osob – (1) jedinci s aMCI a atrofií hipokampů, (2) jedinci s aMCI a WMH a (3) kontrolní skupina – baterii testů zaměřenou na pracovní a epizodickou paměť. Vzhledem ke kontrolní skupině bylo u obou skupin s aMCI nalezeno srovnatelné narušení epizodické paměti. Pacienti s WHM oproti pacientům s atrofií hipokampů skórovali navíc hůře v testech zaměřených na verbální a prostorovou pracovní paměť a pozornost. Autoři interpretují tyto výsledky tak, že narušení epizodické paměti je u pacientů s WHM a amnestickou mírnou poruchou pouze sekundární vzhledem k narušení pracovní paměti a pozornosti.

Tyto závěry je ovšem třeba interpretovat s opatrností, jelikož tato studie má řadu metodologických nedostatků. Autoři usuzují na vliv pracovní paměti a pozornosti nepřímo z pouhého nálezu narušení epizodické paměti u osob s výraznou atrofií hipokampů a nálezu narušení pracovní paměti a pozornosti současně s narušením paměti u osob s výraznými WHM. Poněkud sporný je také způsob sestavení skupin. Autoři studie se snažili o dosažení extrémních skupin osob s výraznou atrofií hipokampů bez WHM, cut-off skóry byly určeny na základě percentilových skórů, jež byly uvedeny v jiné studii (Wu et al., 2002). Jsme toho názoru, že korelační design studie by byl v tomto případě vhodnější. Studie Nordahlové et al. (2005) byla také provedena na poměrně malém vzorku (ve 2 skupinách s aMCI bylo po 11 pacientech, kontrolní skupina čítala 20 osob). Do studie byli zahrnuti pouze pacienti s amnestickou formou MCI, tudíž narušení epizodické paměti vzhledem ke kontrolní skupině lze předpokládat pouze na základě způsobu vydefinování skupin.

Narušením exekutivních funkcí a paměti se zabývali také Careyová et al. (2008). Tito autoři zkoumali souvislost WMH, subkortikálními lakun, hipokampálního objemu a objemu šedé hmoty s narušením exekutivních funkcí a paměti u kognitivně zdravé starší populace. Celkový počet lakunů byl jediným nezávislým prediktorem narušení exekutivních funkcí, přičemž anatomické umístění lakunů nehrálo roli v efektu na tyto funkce. Prediktorem pro výkon v paměťovém testu byl hipokampální objem. Ačkoliv byl použit test s paradigmatickým KUVV, v analýzách s ním nebylo dále pracováno, nebyly zkoumány souvislosti se skórem volného a celkového vybavení zvlášť.

Skóry testu FCSRT se zabývali Epelbaum et al. (2011) ve studii zabývající se pamětí u 140 pacientů s CADASIL. Narušení volného vybavení a oddáleného volného vybavení souviselo s vážností subkortikálních ischemických lézí (lakunárních infarktů) a celkovou atrofií mozku. Skór zohledňující vybavení s vodítky (index využití nápovědy) byl závislý na objemu hipokampů. Souvislost s WMH tedy nebyla prokázána ani s jedním ze skóre testu FCSRT, ačkoliv byl prokázán vliv lakunárních infarktů na skór volného vybavení.

U populace pacientů s CADASIL vysvětlovaly exekutivní funkce 45% variance kompozitního skóru volného vybavení, 22,4% vybavení s vodítky a 6,1% skóru v rekognici.

Paradigmatem kontrolovaného ukládání a vybavování s vodítky se zabývali také Pappová et al. (2014), avšak nezahrnuli volumetrická měření objemu hipokampů, nýbrž ukládání beta-amyloidu. Zkoumali vztah mezi volným vybavením a vybavením s vodítky s ukládáním beta-amyloidu a objemem WMH u 184 osob bez kognitivních obtíží z Harvard Aging Brain study.

Nižší skór ve volném vybavení souvisel s vyšší mírou ukládání beta-amyloidu a s vyšším objemem WMH. Pokud byl při užití regresní analýzy kontrolován vliv beta-amyloidu, objem WMH byl stále signifikantním prediktorem volného vybavení. Při kontrole objemu WMH regresní koeficient mezi ukládáním beta-amyloidu a volným vybavením mírně, ale signifikantně klesl. Což svědčí o souvislosti kumulace beta-amyloidu i objemu WMH se skórem volného vybavení. Signifikantním prediktorem skóru vybavení s vodítky byla pouze kumulace beta-amyloidu. Z uvedeného vyplývá, že vyšší kumulace beta-amyloidu souvisí s horším výkonem ve volném vybavení i vybavení s vodítky. Objem WMH se částečně podílí na vztahu mezi kumulací beta-amyloidu a volného vybavení, ne však na skóru vybavení s vodítky (Papp et al., 2014).

Souvislost WMH a objemu hipokampů se skóry testu ECR bude zkoumána v praktické části této práce.

## II. PRAKTICKÁ ČÁST

### 5. Cíl práce a výzkumné otázky

Cílem práce je prozkoumat souvislost vaskulárních změn a atrofie hipokampů s výkonem v testu ECR.

#### 5.1 Výzkumné otázky

Klademe si následující výzkumné otázky:

1. Jak souvisí atrofie hipokampů s výkonem v testu ECR?
2. Jak souvisí vaskulární změny s výkonem v testu ECR?

#### 5.2 Výzkumné předpoklady

Ad 1. Předpokládáme, že čím bude nižší objem pravého hipokampu, tím nižší budou skóry spontánního vybavení a celkového vybavení. Totéž předpokládáme i pro objem levého hipokampu.

Ad 2. Předpokládáme, že čím vyšší bude rozsah vaskulárních změn vyjádřený jako skóre Fazekase, tím nižší bude skóre spontánního vybavení. U skóru celkového vybavení nepředpokládáme souvislost.

### 6. Metodologie výzkumu

V této části popíšeme výzkumný vzorek, etiku výzkumu a použité metody.

#### 6.1 Výzkumný vzorek

Výzkumný vzorek tvoří pacienti s kognitivním deficitem v predementním stádiu, kteří byli vyšetřeni v Kognitivním centru při Neurologické klinice 2. LF UK a FN v Motole v roce 2013 až 2015, kde autorka práce vykonávala od května 2015 do července 2016 dlouhodobou stáž. Do výzkumného vzorku byli zahrnuti také příbuzní pacientů a frekventanti Univerzity třetího věku UK v Praze, kteří nepociťovali žádné obtíže a byli vyšetřeni stejným způsobem tamtéž.

Do studie byli přijati pacienti se stížnostmi na poruchu kognice referovanou jimi samotnými či jejich okolím, kteří byli ještě zcela soběstační a nesplňovali tak kritéria pro demenci dle DSM IV. Na základě dále uvedených vyšetření byli klasifikováni do těchto diagnostických skupin:

Pacienti s mírnou kognitivní poruchou (MCI) byli diagnostikováni na základě Petersonových kritérií (2004) – u těchto pacientů byla přítomná nově zjištěná stížnost na poruchy kognice



referovaná jimi samotnými či jejich okolím, tato porucha byla objektivizovaná komplexním neuropsychologickým vyšetřením, kdy pacienti skórovali více než  $-1,5$  směrodatné odchylky v porovnání s výkonem věkově a vzdělanostně vázaných norem. Pacienti s MCI s patologickým výkonem v paměťových testech byli označeni jako amnestická MCI (aMCI), pacienti s normálním výkonem v paměťových testech a patologickým výkonem v testech jiné kognitivní domény byli označeni jako neamnestická MCI (naMCI). Pacienti se stížností na poruchu kognice, kteří na neuropsychologickém vyšetření skórovali ve fyziologickém rozmezí byli označeni jako pacienti se subjektivním kognitivním poklesem (SCD). Ve výzkumu byla dále použita kontrolní skupina – kognitivně zdraví dobrovolníci nabíraní z příbuzných pacientů a ze studentů Univerzity třetího věku. Kontrolní skupina neudávala výraznější poruchy kognice, což bylo dále potvrzeno neuropsychologickým testem.

Osoby s výraznou depresivní symptomatikou (se skórem v GDS-15 větším než 5; Sheikh & Yesavage, 1986), pacienti s nekompenzovaným interním onemocněním potenciálně způsobujícím kognitivní deficit (např. dekompenzovaná cukrovka, selhání jater či ledvin), pacienti s přítomným nádorovým onemocněním, jiným onemocněním centrálního nervového systému potenciálně způsobujícím kognitivní deficit (např. Parkinsonova nemoc, stavy po úrazu hlavy, roztroušená skleróza atd.) a pacienti s anamnézou klinicky definované cévní mozkové příhody nebyli do studie zařazeni.

Pro účely korelačních analýz byly všechny skupiny sloučeny do jedné skupiny nedementních seniorů.

## **6.2 Etika výzkumu**

Všichni účastníci podepsali informovaný souhlas o použití dat k vědeckým účelům. Výzkumný program byl schválen etickou komisí FN Motol.

## **6.3 Komplexní vyšetření**

Všichni participantů podstoupili v Kognitivním centru při Neurologické klinice 2. LF UK a FN v Motole komplexní vyšetření, které se sestávalo z odebrání anamnestických údajů, vyšetření neurologického, komplexního neuropsychologického, základního laboratorního vyšetření a MR mozku včetně MR volumetrie.

## 6.4 Neuropsychologické vyšetření

V rámci neuropsychologického vyšetření byl nejprve s pacienty veden anamnestický rozhovor, poté pacienti vyplnili dva dotazníky – Geriatrickou škálu deprese (GDS-15; Sheikh & Yesavage, 1986) a Beckovu škálu úzkostnosti (BAI; Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988). Dále byla administrována fixní baterie neuropsychologických testů zaměřených na různé kognitivní domény (psychomotorické tempo, pozornost a pracovní paměť, mnestické funkce, exekutivní funkce, fatické funkce a vizuokonstruktivní funkce). Baterie testů začínala screeningovým posouzením globální kognitivní výkonnosti pomocí testu Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein & McHugh, 1975), následoval test ECR. Mezi fází učení a vybavení v testu ECR byl administrován Test hodin (CDT<sup>26</sup>, Cohen, Ricci, Kibby & Edmonds, 2000).

Pro účely této studie byla k subjektivnímu posouzení míry depresivních symptomů užitá Geriatrická škála deprese (GDS-15). Testem ECR byla operacionalizována paměť. Míra vaskulárních změn byla hodnocena neurologem na snímcích z MR pomocí vizuální Fazekasovy škály (Fazekas, Chawluk, Alavi, Hurtig & Zimmerman, 1987). Objemy hipokampů byly měřeny volumetrií.

## 6.5 Geriatrická škála deprese

GDS-15 (Sheikh & Yesavage, 1986) je screeningová metoda určená k posouzení depresivní symptomatiky u starších osob. Tato posuzovací škála obsahuje 15 otázek s nucenou volbou odpovědi mezi ano a ne.

Původní verze GDS byla třiceti položková, následně autoři vytvořili patnácti položkovou verzi. Existují i kratší 5-ti a 4 položková verze, jež vypadají slibně, ale prozatím je doporučeno užívat patnácti položkovou verzi, dokud nebude shromážděno dostatečné množství studií zkoumajících jejich validitu (Mitchell, Bird, Rizzo & Meader, 2010a; Mitchell, Bird, Rizzo & Meader, 2010b).

Skór 6 a více byl v této studii použit jako vylučovací kritérium pro účastníky výzkumu. U těchto jedinců lze předpokládat, že míra kognitivního deficitu může být ovlivněna depresivní symptomatikou (Sheikh & Yesavage, 1986).

---

<sup>26</sup> CDT (Clock Drawing Test) – Test hodin.

## 6.6 Test ECR

Test byl podrobněji popsán v teoretické části práce. Zde budou popsány pouze skóry testu (Topinková et al., 2002).

Prvním skórem testu je skór „*spontánně vybaveno*“, který vyjadřuje počet slov vybavených spontánně, je možné v něm získat 0 – 16 bodů. Následně jsou poskytnuty kategoriální nápovědy u slov, která nebyla vybavena spontánně – skór „*vybaveno s nápovědou*“ vyjadřuje počet slov, která byla vybavena po poskytnutí nápověd. Skór „*vybaveno celkem*“ vyjadřuje součet slov vybavených spontánně a slov vybavených s nápovědou.

Se skórem *vybaveno s nápovědou* nebude, pro jeho neporovnatelnost mezi participanty, ve statistických analýzách dále pracováno.

**Tab. 3 – Skóry testu ECR, se kterými je dále pracováno ve statistických analýzách**

Skór	Co vyjadřuje?	Možné hodnoty
<i>Spontánně vybaveno</i>	počet slov vybavených spontánně	0 – 16 slov
<i>Vybaveno celkem</i>	počet slov vybavených spontánně plus počet slov vybavených po poskytnutí nápověd	0 – 16 slov

## 6.7 Hodnocení magnetické rezonance mozku

MRI mozku bylo provedeno na 1,5T přístroji (Avanto, Siemens AG, Erlangen, Germany) za použití MP RAGE sekvencí v sagitální rovině (přesné parametry viz Vyhnálek et al., 2014). Míra vaskulárních změn byla hodnocena neurologem na snímcích z MRI pomocí vizuální Fazekasovy škály (Fazekas et al., 1987).

### 6.7.1 Volumetrie

Volumetrická měření byla provedena pomocí automatického programu FreeSurfer 4.4.0. Pro účely této studie bylo dále pracováno s hrubými skóry objemu pravého a levého hipokampu a intrakraniálního objemu.

Naměřená hodnota objemu pravého a levého hipokampu byla u každého participanta vydělena hodnotou intrakraniálního objemu (ICV), aby byly korigovány interindividuální rozdíly ve velikosti mozku. Získali jsme tak hodnoty adjustovaných objemů pravého a levého hipokampu. V dalších analýzách již bylo operováno s takto adjustovanými hodnotami.

$$\text{adjustovaný objem hipokampu} = (\text{naměřený objem hipokampu} / \text{intrakraniální objem}) * 1000$$

### **6.7.2 Fazekasova škála**

Fazekasova škála (Fazekas et al., 1987) je jednou z nejvíce užívaných škál pro posouzení množství změn v bílé hmotě na snímcích MR. Nález T2 hyperintenzivních lézí poukazuje na chronické postižení malých cév a tím pomáhá posoudit podíl ischemie na kognitivním deficitu (Ferda et al., 2015; Westman, Cavalin & Wahlund, 2016).

Jedná se o čtyřstupňovou posuzovací vizuální škálu (0-3), pomocí které je možné hodnotit zvlášť postižení periventrikulární a hluboké bílé hmoty. U osob s kognitivním deficitem má význam především hodnocení hluboké bílé hmoty (Ferda et al., 2015). Při hodnocení hraje roli rozsáhlost změn a jejich splývání. Stupně pro hodnocení jsou následující. Při skóru 0 nejsou patrné žádné změny, při skóru 1 jsou patrná tečkovitá ložiska, při skóru 2 začínají oblasti splývat a při skóru 3 jsou na snímku rozsáhlé splývající oblasti (Ferda et al., 2015).

U osob starších 60 let, je skóre 2 a 3 posuzováno jako patologické. U osob starších 80 let může být takový nález v normě (Westman et al., 2016).

## **6.8 Statistické zpracování dat**

Statistické zpracování dat proběhlo v programu Microsoft Excel a IBM SPSS Statistics 19.

Nejprve proběhla kontrola dat a aplikace kritérií pro zařazení do vzorku. Do analýz byly zahrnuty osoby, u nichž byly dostupné výsledky ECR testu a zároveň data z volumetrie a/nebo hodnocení Fazekase.

Byly provedeny deskriptivní analýzy vzorku. Následně bylo zkoumáno rozložení dat pomocí Kolmogorov-Smirnova testu a vizuálně pomocí histogramů.

Za účelem zkoumání souvislosti vaskulárních změn a atrofie hipokampů se skóry v testu ECR byla provedena korelační analýza. Vzhledem k rozložení dat, byly provedeny Spearmanovy korelace ( $\rho$ ). Nejprve byla zjišťována souvislost skóre testu ECR s demografickými proměnnými. Poté jsme zjišťovali vztahy skóre testu ECR se zkoumanými proměnnými (*objem pravého hipokampu*, *objem levého hipokampu*, *Fazekas*). Vzhledem k tomu, že skóry testu korelují s věkem (také např. Ivnik et al., 1997) a že je v literatuře uváděna vzrůstající míra atrofie i vaskulárních změn s věkem a vzájemná souvislost atrofie hipokampů s vaskulárními změnami, byly použity neparametrické parciální korelace s kontrolou proměnné věku. Při zkoumání vztahu mezi skóry ECR testu a objemy hipokampů byl krom věku kontrolován ještě vliv skóre Fazekase. Stejně tak pro korelace skóre ECR testu se skórem Fazekase byly kontrolovány krom věku ještě proměnné levý objem hipokampu a pravý objem hipokampu.

Síla vztahu mezi proměnnými byla interpretována dle Cohena (1988, s. 79–81) – vztahy vyjádřené korelačními koeficienty o velikosti 0,10–0,29 byly interpretovány jako slabé, 0,30–0,49 jako středně silné a 0,50–1 jako silné.

Hladinu statistické významnosti jsme stanovili na 0,05.

## 7. Výsledky

Nejprve se budeme věnovat popisným charakteristikám vzorku, poté budou prezentovány výsledky korelační analýzy.

### 7.1 Popisná statistika

V této části stručně charakterizujeme výzkumný vzorek z hlediska podskupin i jako celek. Poté popíšeme distribuci jednotlivých proměnných, více pozornosti pak věnujeme distribuci skóre ECR testu a testování normálního rozložení dat.

#### 7.1.2 Charakteristika výzkumného vzorku

Do výzkumného vzorku bylo dle výše uvedených kritérií zahrnuto celkem 104 osob, z toho 39,4% mužů a 60,6% žen. Ve vzorku je zastoupeno 14,4% kognitivně zdravých jedinců, 41,3% osob se subjektivním kognitivním poklesem, 36,5% s amnestickou mírnou kognitivní poruchou a 7,7% s neamnestickou mírnou kognitivní poruchou.

Průměrný věk participantů byl 72,9 (SD = 7,6), průměrný počet let vzdělání 15,1 (SD = 3,16). Účastníci výzkumu dosahovali průměrného skóre v MMSE 28,1 (SD = 1,68) bodů ze 30.

Podrobněji jsou charakteristiky výzkumného vzorku a distribuce jednotlivých proměnných uvedeny v tabulkách níže.

**Tab. 4 – Charakteristiky výzkumného vzorku jako celku a podle podskupin**

	<b>Celkem</b>	<b>Bez kognitivních obtíží</b>	<b>SCD</b>	<b>aMCI</b>	<b>naMCI</b>
N	104	15	43	38	8
Pohlaví (muži/ženy)	41/63	5/10	18/25	17/21	1/7
Věk	72,85±7,56	71,47±6,51	71,02±7,85	75,74±6,85	71,50±8,16
Počet let vzdělání	15,13±3,16	15,93±2,19	15,07±2,82	14,71±3,84	15,87±2,80
MMSE	28,10±1,68	29,13±1,25	28,93±0,86	26,71±1,68	28,25±1,49
GDS-15	2,21±1,62	0,87±1,25	2,37±1,65	2,61±1,48	2,00±1,69
Fazekas	1,34±0,74	0,96±0,61	1,17±0,60	1,67±0,75	1,19±1,10
Levý hipokampus (adj.)	2,24±0,47	2,48±0,25	2,44±0,38	1,84±0,41	2,40±0,22
Pravý hipokampus (adj.)	2,32±0,42	2,46±0,28	2,50±0,36	1,99±0,40	2,54±0,10
Spontánně vybaveno	7,33±3,28	9,40±1,96	9,07±2,22	4,16±2,39	9,13±2,10
Celkem vybaveno	14,85±2,29	15,87±0,35	15,93±0,26	13,05±3,03	15,63±0,52
Celkem vybaveno dich. (16 slov/<16 slov)	67/37	13/2	40/3	9/29	5/3

SCD – subjektivní kognitivní pokles; aMCI – amnestická mírná kognitivní porucha; naMCI – neamnestická mírná kognitivní porucha; MMSE – Mini Mental State Examination; GDS-15 – Geriatrická škála deprese

**Tab. 5 – Distribuce zkoumaných proměnných v celém výzkumném vzorku**

	Min.	Max.	Průměr	SE	SD	Šikmost	Špičatost
Věk	60	90	72,85	0,74	7,56	0,19	-0,79
Počet let vzdělání	9	25	15,13	0,31	3,15	0,48	0,01
MMSE	24	30	28,10	0,17	1,68	-0,82	-0,05
GDS-15	0	5	2,21	0,16	1,62	0,35	-0,98
Fazekas	0	3	1,34	0,08	0,74	0,38	0,01
Levý hipokampus (adj.)	0,44	3,51	2,24	0,05	0,47	-0,62	2,37
Pravý hipokampus (adj.)	1,22	3,24	2,32	0,04	0,42	-0,32	0,02

MMSE – Mini Mental State Examination; GDS-15 – Geriatrická škála deprese

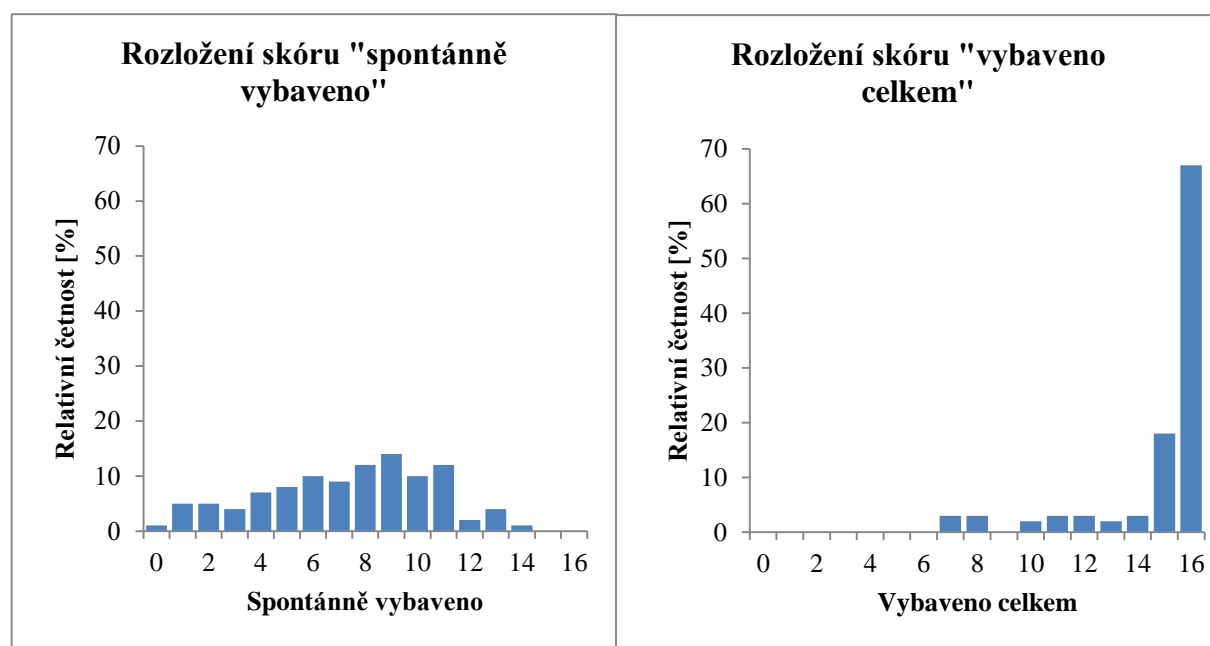
### 7.1.3 Výkon participantů v ECR testu

Spontánně participantů vybavovali průměrně 7,33 slov (SD = 3,28). Nikdo nevybavil spontánně všech 16 slov. Ve skóru celkového vybavení je výrazný stropový efekt testu, 67% participantů dosahuje maximálního skóru. Dosažené skóre participantů v testu ECR jsou popsány v tabulce. Rozložení skóre testu ECR ve výzkumném vzorku je znázorněno histogramy.

**Tab. 6 – Výkon participantů v testu ECR**

	Min.	Max.	Průměr	SE	SD	Šikmost	Špičatost
Spontánně vybaveno	0	14	7,33	0,32	3,28	-0,29	-0,65
Vybaveno celkem	7	16	14,85	0,22	2,29	-2,30	4,43

**Graf 1 a 2 – Rozložení skóre spontánního a celkového vybavení v testu ECR**



#### ***7.1.4 Testování normality rozložení dat***

Za normálně rozložené lze považovat dle výsledků Kolmogorov-Smirnova testu proměnné věk,  $D = 0,068$ ,  $p = 0,20$ , objem levého hipokampu,  $D = 0,088$ ,  $p = 0,84$ , a objem pravého hipokampu,  $D = 0,78$ ,  $p = 0,20$ . Rozložení ostatních proměnných nelze považovat za normální, proto budou použity neparametrické metody. Výsledky testu normality rozložení dat jsou k dispozici v přílohách.



## 7.2 Inferenční statistika

Nyní budou prezentovány výsledky korelační analýzy skóre testu ECR s objemy hipokampů a následně výsledky korelační analýzy skóre testu ECR se skórem Fazekase.

### 7.2.1 Korelace skóre ECR testu s objemem pravého a levého hipokampu

Při použití neparametrických parciálních korelací s kontrolou na proměnnou věku a skóru Fazekase, byly na 5% hladině významnosti nalezeny statisticky vysoce významné středně silné korelace spontánního vybavení s objemem levého,  $\rho(82) = 0,46$ ,  $p < 0,001$ , i s objemem pravého hipokampu,  $\rho(82) = 0,37$ ,  $p < 0,001$ . Vysoce statisticky významné středně silné korelace byly nalezeny i u skóru celkového vybavení s objemem levého,  $\rho(82) = 0,39$ ,  $p = 0,001$ , i pravého hipokampu,  $\rho(82) = 0,46$ ,  $p < 0,001$ . Čím nižší byly objemy hipokampů, tím nižší byl počet slov vybavených spontánně i celkově.

Výsledky korelační analýzy jsou shrnuty v tabulce níže. Jsou zde uvedeny Spearmanovy korelace (bez kontroly proměnných), parciální korelace s kontrolou proměnné věku a parciální korelace s kontrolou věku a skóru Fazekase. Z tabulky je zřejmé, že při kontrole na proměnnou věku a skóru Fazekase se korelační koeficienty poněkud snížily, přesto dosahují střední síly a vysoké statistické významnosti.

Objem levého hipokampu vykazoval 20,7% sdílené variability se skórem spontánního vybavení, objem pravého hipokampu 13,9%. Co se týče skóru celkového vybavení, tak zde bylo zjištěno 14,9% sdílené variability s objemem levého hipokampu a 21,3% s objemem pravého hipokampu.

Tab. 7 – Parciální korelace skóre ECR testu s objemem levého a pravého hipokampu

Proměnná (kontr. proměnná)	Věk	Fazekas	Levý hip. (adj.)	Pravý hip. (adj.)
Spontánně vybaveno	-0,390***	-0,400***	0,584***	0,538***
Spontánně vybaveno (kontr. věk)	-	-0,247*	0,485***	0,485***
Spontánně vybaveno (kontr. věk a Fazekas)	-	-	<b>0,455***</b>	<b>0,373***</b>
Celkem vybaveno	-0,322**	-0,270**	0,492***	0,552***
Celkem vybaveno (kontr. věk)	-	-0,123	0,401***	0,473***
Celkem vybaveno (kontr. věk a Fazekas)	-	-	<b>0,386***</b>	<b>0,461***</b>

\*  $p < 0,05$  (2-stranné testování); \*\*  $p < 0,01$  (2-stranné testování); \*\*\*  $p < 0,001$  (2-stranné testování)

Lev. hip. (adj.) – objem levého hipokampu adjustovaný; Pravý hip. (adj.) – objem pravého hipokampu adjustovaný; kontr. – kontrolované proměnné při použití parciálních korelací

### 7.2.2 Korelace skóre ECR testu se skórem Fazekase

Při použití neparametrických parciálních korelací s kontrolou na proměnnou věku, objemu pravého a levého hipokampu nebyly na 5% hladině významnosti nalezeny statisticky významné korelace skóru Fazekase se skórem spontánního,  $\rho(81) = -0,15$ ,  $p = 0,18$ , ani celkového vybavení,  $\rho(81) = 0,012$ ;  $p = 0,91$ .

Výsledky korelační analýzy skóre ECR testu se skórem Fazekase jsou shrnuty v tabulce níže. Jsou zde uvedeny Spearmanovy korelace (bez kontroly proměnných), parciální korelace s kontrolou proměnné věku a parciální korelace s kontrolou věku a v další fázi s kontrolou věku a objemu obou hipokampů.

Při užití Spearmanových korelací bez kontroly věku byla statisticky významná, jak korelace spontánního,  $\rho(100) = -0,40$ ,  $p < 0,001$ , tak i celkového vybavení,  $\rho(100) = -0,27$ ,  $p = 0,007$ , se skórem Fazekase. Při kontrolování proměnné věku zůstala již signifikantní pouze korelace spontánního vybavení,  $\rho(97) = -0,25$ ,  $p = 0,014$ , korelace celkového vybavení se skórem Fazekase již nedosahovala stanovené hladiny významnosti,  $\rho(97) = -0,12$ ,  $p = 0,22$ . Při užití parciálních korelací s kontrolou věku a objemu pravého a levého hipokampu již nebyla statisticky významná ani korelace spontánního,  $\rho(81) = -0,15$ ,  $p = 0,18$ , ani celkového vybavení se skórem Fazekase,  $\rho(81) = 0,012$ ;  $p = 0,91$ .

**Tab. 8 – Parciální korelace skóre ECR testu se skórem Fazekase**

Proměnná (kontr. proměnná)	Věk	Levý hip. (adj.)	Pravý hip. (adj.)	Fazekas
Spontánně vybaveno	-0,390***	0,584***	0,538***	-0,400***
Spontánně vybaveno (kontr. věk)	-	0,485***	0,415***	-0,247*
Spontánně vybaveno (kontr. věk, levý hip. a pravý hip.)	-	-	-	<b>-0,148</b>
Celkem vybaveno	-0,322**	0,492***	0,552***	-0,270**
Celkem vybaveno (kontr. věk)	-	0,401***	0,473***	-0,123
Celkem vybaveno (kontr. věk, levý hip. a pravý hip.)	-	-	-	<b>0,012</b>

\*  $p < 0,05$  (2-stranné testování); \*\*  $p < 0,01$  (2-stranné testování); \*\*\*  $p < 0,001$  (2-stranné testování)

Lev. hip. (adj.) – objem levého hipokampu adjustovaný; Pravý hip. (adj.) – objem pravého hipokampu adjustovaný; kontr. – kontrolované proměnné při použití parciálních korelací

## **8. Diskuse**

V této studii byla zkoumána souvislost vaskulárních změn a atrofie hipokampů s výkonem v testu ECR. Nejprve se budeme zabývat výsledky korelační analýzy, následně zmíníme limity této studie.

### **8.1 Souvislost objemu levého a pravého hipokampu s výkonem v ECR testu**

Dle našich předpokladů byly nalezeny statisticky vysoce významné středně silné korelace skóru spontánního vybavení s objemem pravého i levého hipokampu. Stejně tak byly nalezeny statisticky vysoce významné středně silné korelace skóru celkového vybavení s objemem levého i pravého hipokampu. Čím nižší byly objemy hipokampů, tím nižší počet slov účastníci výzkumu vybavovali spontánně i celkově.

Tyto výsledky jsou v souladu s nálezy předchozích studií realizovaných na obdobných populacích. Např. ve studii Zimmermana et al. (2008) byla nalezena též středně silná a statisticky významná korelace průměrného objemu hipokampu s kompozitním skórem volného vybavení ve FCSRT. Stejně tak Vyhnálek et al. (2014) našli ve své studii, užívající mj. i ECR test, statisticky významné středně silné korelace, jak skóru spontánního vybavení s objemem levého i pravého hipokampu, tak u skóru celkového vybavení s objemem levého, a pravého hipokampu. Obě zmiňované studie proběhly na vzorku populace starších osob bez demence. Tyto výsledky jsou v souladu s předpokladem klíčové role hipokampů v deklarativní paměti (např. viz Squire, 2009).

### **8.2 Souvislost vaskulárních změn s výkonem v testu ECR**

Dle našich předpokladů nebyl nalezen statisticky významný vztah mezi skórem celkového vybavení se skórem Fazekase. Avšak oproti našim předpokladům nebyla nalezena statisticky významná souvislost spontánního vybavení se skórem Fazekase.

Co se týče vztahu spontánního vybavení a skóru Fazekase, tak jsou poměrně zajímavé změny velikosti i statické významnosti korelačních koeficientů v závislosti na tom, které proměnné jsou kontrolovány. Podíváme se tedy na jednotlivé stupně korelační analýzy tak, jak byly prezentovány v tabulce s výsledky.

V případě, že nebyly kontrolovány žádné proměnné, byla nalezena statisticky významná souvislost mezi Fazekasem a oběma skóry testu. Tyto výsledky nemají ovšem příliš velkou výpovědní hodnotu, jelikož tento vztah mohl být způsoben intervenující proměnnou věkem či v důsledku složení vzorku.

Výstupy popisné statistiky naznačují, že podskupina pacientů s aMCI je starší než ostatní a dosahuje horších skóre v testu ECR (což lze předpokládat, když vezmeme v úvahu, dle jakých kritérií se určovala příslušnost k této skupině), ačkoliv statistická významnost těchto tvrzení nebyla testována. Z těchto důvodů mohou být nalezené statisticky signifikantní negativní korelace Fazekase s oběma skóry testu spíše důsledkem vyššího věku a zároveň většího narušení paměti u skupiny pacientů s aMCI.

Výsledky parciálních korelací s kontrolou věku již mohou mít vyšší výpovědní hodnotu. Při kontrole proměnné věku byla nalezena statisticky významná slabá korelace skóru spontánního vybavení se skórem Fazekase. Tento nález by odpovídal našemu předpokladu. Avšak sdílená variabilita skóru Fazekase se skórem celkového vybavení by představovala pouhých 2,3%.

V případě, že kontrolujeme krom věku ještě proměnné objem levého a objem pravého hipokampu, není již patrná statisticky významná souvislost mezi skórem Fazekase a skórem spontánního vybavení. Při kontrole proměnné věku a objemu hipokampů již tedy míra vaskulárních změn nepřispívá unikátně k vysvětlení variance skóru spontánního vybavení.

Nenalezení vztahu mezi skórem celkového vybavení a skórem Fazekase je v souladu se záměrem autory testu eliminovat vliv jiných kognitivních procesů na paměť (Grober & Buschke, 1987).

Naše výsledky jsou v souladu se studií Careyové et al. (2008), v níž byla zkoumána souvislost různých MRI měření s mnestickými a exekutivními funkcemi u zdravých starších dospělých. Objem WMH nebyl signifikantním prediktorem ani pro exekutivní, ani pro mnestické funkce.

Stejně tak nebyla nalezena souvislost spontánního a celkového vybavení s rozsahem WMH ve studii Epelbauma et al. (2011). Autoři ovšem našli souvislost skóru volného vybavení a oddáleného volného vybavení s jiným indikátorem vaskulárního onemocnění, a to s tíží subkortikálních ischemických lézí (lakunárních infarktů), a s celkovou atrofií mozku. Nutno ovšem podotknout, že tato studie proběhla na vzorku mladších lidí se subkortikálním vaskulárním onemocněním CADASIL, tedy na vzorku, kde je u všech osob prokázána přítomnost vaskulárního onemocnění a kde je koexistence s alzheimerovskou patologií málo pravděpodobná.

Obě zmíněné studie (Epelbaum et al., 2011, Carey et al., 2008) naznačují, že větší vliv na paměť a exekutivní funkce by mohla mít přítomnost lakun než WMH.

Naše výsledky nepotvrzují závěry studie Nordahlové et al. (2005), že narušení epizodické paměti u osob s aMCI a WHM je způsobeno sekundárně narušením pracovní paměti a pozornosti oproti narušení paměti u osob s aMCI a atrofií hipokampů. Pokud by tomu tak bylo, tak bychom předpokládali, že rozsah WHM bude souviset s výkonem ve spontánním vybavení, kde lze předpokládat vliv jiných kognitivních procesů. Avšak studie Nordahlové et al. (2005) má řadu metodologických nedostatků, jak již bylo zmíněno v teoretické části práce.

Souvislost vyššího objemu WMH s nižším skórem volného vybavení byla nalezena např. ve studii Pappové et al. (2014), ve které byl tento vztah prokázán i při kontrole proměnné kumulace beta-amyloidu. Přičemž vyšší objem WMH nesouvisel s nižším skórem vybavení s vodítky. Na vysvětlení variance skóru volného vybavení se podílel jak objem WMH, tak kumulace beta-amyloidu. Tato studie proběhla na běžné populaci starších osob. Oproti naší studii zde nebyly měřeny objemy hipokampů, nýbrž byla zkoumána míra ukládání beta-amyloidu.

### **8.3 Limity této studie**

Nenalezený předpokládaný vztah mezi skórem Fazekase a spontánním vybavením, může být také způsobem použitím poměrně hrubého měřítka vaskulárních změn v podobně Fazekasovy škály. Výsledky týkající se skóru celkového vybavení mohou být ovlivněny stropovým efektem v tomto skóru. Pozornost je také třeba věnovat použitému vzorku. O těchto limitech bude podrobněji pojednáno v následující části.

#### **8.3.1 Fazekasova škála**

Nenalezení očekávaného vztahu spontánního vybavení se skórem spontánního vybavení může být způsobeno užitím Fazekasovy škály, jako indikátoru vaskulárních změn.

Ačkoliv je Fazekasova škála (Fazekas et al., 1987) v současné době jednou z nejvíce klinicky používaných vizuálních škál pro posouzení změn v bílé hmotě, pro výzkumné účely a následné analýzy může být její hodnocení poněkud hrubé – vhodnější je využít volumetrické techniky, které dokáží zachytit i malé změny (Damangir et al., 2012; Van Straaten et al., 2006; Westman et al., 2016).

Ačkoliv je Fazekasova škála považována za indikátor chronického postižení malých cév a může přispět k posouzení vlivu ischemie na kognitivní deficit (Ferda et al. 2015), může být také známkou jiné než vaskulární patologie (např. demyelinizace, více viz Bronge, 2002).

Pro zajištění větší pravděpodobnosti, že jsou WMH opravdu indikátorem vaskulárního onemocnění by bylo možné zkoumat souvislosti pouze u populace s rizikovými cévními faktory.

### **8.3.2 Stropový efekt ve skóru celkového vybavení**

Největším nedostatkem ECR testu je jeho stropový efekt ve skóru celkového vybavení. V naší studii 67% participantů dosahovalo maximálního skóru 16 vybavených slov celkem. Výsledky korelační analýzy mohly být zkresleny tímto stropovým efektem. Vzhledem ke stropovému efektu testu, a tedy i silně negativně zešikmenému a špičatému rozdělení skóru celkového vybavení, byl použit v našich analýzách Spearmanův korelační koeficient.

Stropový efekt u zdravé starší populace byl zřejmý již od přestavení testu FCSRT Groberovou a Buschkem (1987). První verze testu (Buschke, 1984) dokonce obsahovala pouze 12 položek – počet položek byl zvýšen na 16, protože ve dvanácti položkové verzi byl patrný stropový efekt i u osob s demencí (Grober & Buschke, 1987).

Normální rozložení skóru spontánního vybavení a negativně zešikmené rozložení bylo nalezeno i v jiných studiích zabývajících se FCSRT (např. Grober et al., 1998; Ivnik et al., 1997; Zimmerman et al., 2008) a byl zjištěn také v českých studiích zabývajících se testem ECR. Např. ve studii Vyhnálka et al. (2014) byl rovněž nalezen stropový efekt testu ve skóru celkového vybavení u osob bez kognitivních obtíží a u populace s MCI. Ve studii Urbanové et al. (2014) byl stropový efekt ve skóru celkového vybavení nalezen u kontrolní skupiny i u části lidí s bvFTD. Zdá se tedy, že test není příliš jednoduchý jen pro intaktní populaci a populaci s MCI, ale také pro část populace s demencí jiného než Alzheimerova typu.

Ve validizačních a výzkumných studiích řada autorů tento problém řeší tím, že se zabývá pouze skórem volného vybavení. Takto se stropovým efektem zacházeli např. Zimmerman et al. (2008), kde u populace lidí bez kognitivních obtíží dosahovala v kompozitním skóru celkového vybavení v průměru 47,94 bodů ze 48 ( $SD = 0,34$ ) a populace s MCI průměrně 47,21 ze 48 ( $SD = 2,15$ ). Nebo např. do studie zabývajících se vlivem demografických proměnných na skóry testu FCSRT nebyl kompozitní skór celkového vybavení (součet za 4 pokusy) pro stropový efekt vůbec zařazen do analýz (Grober et al., 1998).

Jiní autoři se snaží dosáhnout většího počtu položek a tím i vyšší náročnosti testu. Např. Ivaniou et al. (2005) použili ve své studii regionálně dostupný čtyřicetiosmi položkový test. Buschke, Sliwinski, Kuslansky a Lipton (1997) použili šedesáti čtyř položkovou verzi testu (*Double*

*Memory Test*). Ve výzkumu Pappové et al. (2014) byl vytvořen kompozitní skór zvlášť pro volné a spontánní vybavení ze tří testů obsahujících paradigma KUVV.

Nutno ovšem podotknout, že test byl původně určen ke screeningu demence a pro tyto účely je dostačující. Sami autoři testu testovali i čtyřiceti osmi položkovou verzi (Buschke & Grober, 1986), ale zjistili, že odlišení paměťového deficitu u demence a paměti u osob intaktních je šestnácti položková verze dostatečná (Grober & Buschke, 1987).

Stropový efekt testu také částečně vyplývá z jeho paradigmatu – test měl poskytnout efektivní způsob zpracování informací lidem, kteří mají v této oblasti deficit a tak pomoci rozlišení osob s „pravým“ paměťovým deficitem od osob se „zdánlivým“ paměťovým deficitem vzniklým v důsledku narušení jiných kognitivních procesů (Grober & Buschke, 1987; Ivnik et al., 1997).

Avšak od dob vzniku testu se došlo k velkému rozvoji našeho poznání ohledně onemocnění, která mohou vést k syndromu demence. V současné době je kladen důraz na stále časnější diagnostiku (např. Jack et al., 2011) a tím jsou i kladeny nároky na citlivější diagnostické metody. Nicméně FCSRT se v tomto ohledu jeví i přes stropový efekt ve skórech zohledňujících vybavení s vodítky jako dobrý nástroj. Jeho užitečnost v diagnostice AN byla opakovaně prokázána validizačními studii (Auriacombe et al., 2010; Grober et al., 1988; Grober et al., 2000; Grober et al., 2008, Saka et al., 2006; Sarazin et al., 2007) a jeho užití je doporučováno v kritériích pro diagnostiku AN a výzkum (Albert et al., 2011; Dubois et al., 2007; Dubois et al., 2014; Hort et al., 2010). V současné době nelze zatím jednoznačně říci, zdali je jeho užití v diagnostice AN efektivnější než užití jiných paměťových testů neobsahujících paradigma KUVV (Carlesimo et al., 2011; Gainotti et al. 2014).

Otázkou zůstává, zdali by se tento test nestal ještě užitečnějším, pokud by byl náročnější. Senzitivita a specifita skórů celkového vybavení může být ovlivněna právě stropovým efektem. Diskriminační či prediktivní vlastnosti skóru celkového vybavení se pak mohou jevit jako méně kvalitní (a tím i paradigma vybavování s vodítky jako méně důležité v diagnostice), než by mohly skutečně být, pokud by byl použit např. test s vyšším počtem položek.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem bylo jistě přínosné, kdyby byl do českého prostředí zaveden nějaký obtížnější test pracující s paradigmatem kontrolovaného ukládání a vybavení s vodítky. V současné době probíhá v České republice standardizace FCSRT-IR v rámci Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí (NANOK; Štěpánková et al., 2015). Brzy tedy bude možné použít u nás tento, v zahraničí již dlouhou dobu zavedený, test s kvalitními normami na české populaci. Bude možné využít více skórů testu než je tomu

u ECR, avšak stropovému efektu ve skórech zahrnujících vybavení s vodítky se pravděpodobně nevyhneme.

### **8.3.3 Výzkumný vzorek**

Určitým limitem této studie je použitý vzorek. Do výzkumného vzorku byli zařazeni lidé bez kognitivních obtíží, se subjektivním kognitivním poklesem a s mírnou kognitivní poruchou amnestické či neamnestické formy. Z uvedeného plyne, že se jedná o klinickou populaci doplněnou v menším rozsahu populací intaktní. Nejedná se o reprezentativní vzorek, procentuální zastoupení jednotlivých skupin neodpovídá jejich procentuálnímu zastoupení v běžné populaci. Použitý vzorek je oproti běžnému klinickému vzorku „čistší“ v tom smyslu, že do něj nebyly zahrnuty osoby s nejrozličnějšími komorbiditami, které by mohly mít vliv na kognitivní funkce.

Potenciálně by mohly mít skupinové rozdíly vliv na výsledky korelační analýzy, jak již bylo podrobněji diskutováno dříve. Aby bylo zabráněno tomuto vlivu, byl v korelační analýze mj. kontrolován vliv věku.

Kombinovaný vzorek byl použit s cílem získat celé spektrum v rámci populace starších osob bez demence (a tím i vyšší variabilitu proměnných). Naším cílem nebylo zjišťovat skupinové rozdíly, nýbrž prozkoumat, jak se projevují charakteristiky detekovatelné pomocí MRI ve výkonu v testu deklarativní epizodické paměti.

Nedomníváme se, že by výsledky analýzy mohly být v důsledku charakteristik použitého vzorku výrazně zkresleny. Výsledky lze zobecňovat na klinickou populaci starších osob bez demence.



## **Závěr**

Cílem této práce bylo prozkoumat souvislost vaskulárních změn (změn bílé hmoty) a atrofie hipokampů s výkonem v ECR testu. Předpokládali jsme korelaci objemu obou hipokampů se skórem volného a celkového vybavení v ECR testu a korelaci skóru Fazekase se skórem volného vybavení, avšak ne se skórem celkového vybavení. Naše předpoklady se potvrdily pouze částečně. Objem obou hipokampů signifikantně koreloval s oběma skóry testu. Avšak u skóru Fazekase nebyla nalezena signifikantní souvislost ani s jedním ze skóru testu. Výsledky korelační analýzy mohly být ovlivněny použitím příliš hrubého měřítka pro míru změn bílé hmoty či stropovým efektem testu. Některé studie naznačují, že větší vliv na paměť by mohla mít přítomnost jiného indikátoru onemocnění malých cév – lankun (Epelbaum et al., 2011, Carey et al., 2008).

## Literatura

- Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., ... & Snyder, P. J. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 270-279.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes. *Psychology of learning and motivation*, 2, 89-195.
- Auriacombe, S., Helmer, C., Amieva, H., Berr, C., Dubois, B., & Dartigues, J. (2010). Validity of the Free and Cued Selective Reminding Test in predicting dementia: The 3C Study. *Neurology*, 74(22), 1760-1767.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annual review of psychology*, 63, 1-29.
- Baddeley, A. D. (2002). The psychology of memory. *The essential handbook of memory disorders for clinicians*, 1-13.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working memory. *Psychology of learning and motivation*, 8, 47-89.
- Bartoš, A., & Řípová, D. (2012). Vaskulární demence a vaskulární kognitivní porucha. *Neurologie pro praxi*, 13(2), 72-77.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*, 56(6), 893.
- Bronge, L. (2002). Magnetic resonance imaging in dementia: a study of brain white matter changes. *Acta Radiologica*, 43(s428), 1-32.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 6(4), 433-440.
- Buschke, H., & Grober, E. (1986). Genuine memory deficits in age-associated memory impairment. *Developmental Neuropsychology*, 2(4), 287-307.
- Buschke, H., Sliwinski, M. J., Kuslansky, G., & Lipton, R. B. (1997). Diagnosis of early dementia by the double memory test encoding specificity improves diagnostic sensitivity and specificity. *Neurology*, 48(4), 989-996.
- Carey, C. L., Kramer, J. H., Josephson, S. A., Mungas, D., Reed, B. R., Schuff, N., ... & Chui, H. C. (2008). Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly. *Stroke*, 39(2), 397-402.

- Carlesimo, G. A., Perri, R., & Caltagirone, C. (2011). Category cued recall following controlled encoding as a neuropsychological tool in the diagnosis of Alzheimer's disease: A review of the evidence. *Neuropsychology Review*, 21(1), 54-65.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavior science*. Lawrence Erlbaum Association.
- Cohen, M. J., Ricci, C. A., Kibby, M. Y., & Edmonds, J. E. (2000). Developmental progression of clock face drawing in children. *Child Neuropsychology*, 6(1), 64-76.
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207-210.
- Craik, F. I. (1994). Memory changes in normal aging. *Current directions in psychological science*, 3(5), 155-158.
- Craik, F. I., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of processing: A framework for memory research. *Journal of verbal learning and verbal behavior*, 11(6), 671-684.
- Damangir, S., Manzouri, A., Oppedal, K., Carlsson, S., Firbank, M. J., Sonnesyn, H., ... & Aarsland, D. (2012). Multispectral MRI segmentation of age related white matter changes using a cascade of support vector machines. *Journal of the neurological sciences*, 322(1), 211-216.
- Derby, C. A., Burns, L. C., Wang, C., Katz, M. J., Zimmerman, M. E., L'Italien, G., ... & Lipton, R. B. (2013). Screening for pre-dementia AD: Time-dependent operating characteristics of episodic memory tests. *Neurology*, 80(14), 1307-1314.
- Dichgans, M. (2009). Cognition in CADAASIL. *Stroke*, 40(3), S45-S47.
- Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease?. *The Lancet Neurology*, 3(4), 246-248.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., ... & Meguro, K. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734-746.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., ... & Cappa, S. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, 13(6), 614-629.
- Epelbaum, S., Benisty, S., Reyes, S., O'Sullivan, M., Jouvent, E., Düring, M., ... & Viswanathan, A. (2011). Verbal memory impairment in subcortical ischemic vascular disease: a descriptive analysis in CADAASIL. *Neurobiology of aging*, 32(12), 2172-2182.

- Erkinjuntti, T., Inzitari, D., Pantoni, L., Wallin, A., Scheltens, P., Rockwood, K., & ... Desmond, D. W. (2000). Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *Journal Of Neural Transmission*, 5923-30.
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I., & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Neuroradiology*, 8(3), 421-426.
- Ferda, J., Ferdová, E., Baxa, J., Matoušek, V., Hort, J., & Cerman, J. (2015). PET/MR u neurodegenerativních onemocnění s kognitivním deficitem. *Česká radiologie*, 69(14), 229-237.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.
- Fossati, P., Harvey, P. O., Le Bastard, G., Ergis, A. M., Jouvent, R., & Allilaire, J. F. (2004). Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of psychiatric research*, 38(2), 137-144.
- Gainotti, G., Quaranta, D., Vita, M. G., & Marra, C. (2014). Neuropsychological predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal Of Alzheimer's Disease*, 38(3), 481-495.
- Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13-36.
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., & Dresner, R. (1988). Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38(6), 900-900.
- Grober, E., Hall, C. B., Lipton, R. B., Zonderman, A. B., Resnick, S. M., & Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(02), 266-278.
- Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, 54(4), 827-832.
- Grober, E., Lipton, R. B., Katz, M., & Sliwinski, M. (1998). Demographic influences on free and cued selective reminding performance in older persons. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20, 221-226.

- Grober, E., Ocepek-Welikson, K. A. T. J. A., & Teresi, J. A. (2009). The free and cued selective reminding test: evidence of psychometric adequacy. *Psychology Science Quarterly*, 51(3), 266-282.
- Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E., Du Boulay, G. H., McAllister, V. L., Marshall, J., ... & Symon, L. (1975). Cerebral blood flow in dementia. *Archives of neurology*, 32(9), 632-637.
- Hachinski, V. C., Lassen, N. A., & Marshall, J. (1974). Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *The Lancet*, 304(7874), 207-209.
- Hort, J. O. B. J., O'Brien, J. T., Gainotti, G., Pirttila, T., Popescu, B. O., Rektorova, I., ... & Scheltens, P. (2010). EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 17(10), 1236-1248.
- Hort, J., & Rusina, R. (2007). *Paměť a její poruchy: Paměť z hlediska neurovědního a klinického*. Praha: Maxdorf.
- Ivanoiu, A., Adam, S., Van der Linden, M., Salmon, E., Juillerat, A. C., Mulligan, R., & Seron, X. (2005). Memory evaluation with a new cued recall test in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of neurology*, 252(1), 47-55.
- Ivnik, R. J., Smith, G. E., Lucas, J. A., Tangalos, E. G., Kokmen, E., & Petersen, R. C. (1997). Free and cued selective reminding test: MOANS norms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 19(5), 676-691.
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., ... & Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 7(3), 257-262.
- Jeong, J. H., Kim, E., Seo, S. W., & Na, D. L. (2009). Cognitive and behavioral abnormalities of vascular dementia. In B. Miller, & B. Boeve (Eds.), *The behavioral neurology of dementia* (pp. 302-328). New York: Cambridge University Press.
- Koedam, E. L., Lauffer, V., van der Vlies, A. E., van der Flier, W. M., Scheltens, P., & Pijnenburg, Y. A. (2010). Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(4), 1401-1408.
- Kulišťák, P. (2011). *Neuropsychologie*. Praha: Portál.
- Lekeu, F., Van der Linden, M., Chicherio, C., Collette, F., Degueldre, C., Franck, G., ... & Salmon, E. (2003). Brain correlates of performance in a free/cued recall task with semantic encoding in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 17(1), 35-45.

- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., ... & Mohs, R. C. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 263-269.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939-939.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological review*, 63(2), 81.
- Mitchell, A. J., Bird, V., Rizzo, M., & Meader, N. (2010a). Diagnostic validity and added value of the Geriatric Depression Scale for depression in primary care: a meta-analysis of GDS 30 and GDS 15. *Journal of affective disorders*, 125(1), 10-17.
- Mitchell, A. J., Bird, V., Rizzo, M., & Meader, N. (2010b). Which version of the geriatric depression scale is most useful in medical settings and nursing homes? diagnostic validity meta-analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(12), 1066-77.
- Moorhouse, P., & Rockwood, K. (2008). Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *The Lancet Neurology*, 7(3), 246-255.
- Nikolai, T., Bezdiček, O., Vyhnálek, M., & Hort, J. (2012). Mírná kognitivní porucha: Diagnostická jednotka nebo stádium předcházející demenci? *Československá Psychologie*, 56(4), 374.
- Nikolai, T., Vyhnálek, M., Štěpánková, H., & Horáková, K. (2013). *Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu u Alzheimerovy choroby*. Praha: Psychiatrické centrum Praha.
- Nordahl, C. W., Ranganath, C., Yonelinas, A. P., DeCarli, C., Reed, B. R., & Jagust, W. J. (2005). Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 43(11), 1688-1697.
- O'Brien, J. T., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., Roman, G., Sawada, T., Pantoni, L., ... & Rockwood, K. (2003). Vascular cognitive impairment. *The Lancet Neurology*, 2(2), 89-98.

- Papp, K., Rentz, D. M., Amariglio, R. E., Hedden, T., Dagley, A., Pietras, A., ... & Wigman, S. E. (2014). White matter burden in clinically normal older adults mediates the relationship between amyloid burden and memory free recall but not cued recall. *Alzheimer's & Dementia*, 10(4), P221-P222.
- Pasquier, F., Grymonprez, L., Lebert, F., & Van der Linden, M. (2001). Memory Impairment Differs in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Neurocase*, 7(2), 161-171.
- Pavlovský, P., Sartorius, N., & Palčová, A. (2000). *Duševní poruchy a poruchy chování: mezinárodní klasifikace nemocí (10. revize) : popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka* (2. vyd.). Praha: Psychiatrické centrum Praha.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183-194.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*, 56(3), 303-308.
- Pohjasvaara, T., Mäntylä, R., Ylikoski, R., Kaste, M., & Erkinjuntti, T. (2000). Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. *Stroke*, 31(12), 2952-2957.
- Portet, F., Ousset, P. J., Visser, P. J., Frisoni, G. B., Nobili, F., Scheltens, P., ... & MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC. (2006). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77(6), 714-718.
- Preiss, M., Bartoš, A., Čermáková, R., Nondek, M., Benešová, M., Rodriguez, M., ... Nikolai, T. (2012). *Neuropsychologická baterie Psychiatrického centra Praha: Klinické vyšetření základních kognitivních funkcí*. Praha: Psychiatrické centrum Praha.
- Román, G. C., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Pantoni, L., & Chui, H. C. (2002). Subcortical ischaemic vascular dementia. *The Lancet Neurology*, 1(7), 426-436.
- Román, G. C., Tatemichi, T. K., Erkinjuntti, T., Cummings, J. L., Masdeu, J. C., Garcia, J. A., ... & Moody, D. M. (1993). Vascular dementia Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43(2), 250-250.

- Saka, E., Mihci, E., Topcuoglu, M. A., & Balkan, S. (2006). Enhanced cued recall has a high utility as a screening test in the diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Turkish people. *Archives of clinical neuropsychology*, 21(7), 745-751.
- Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., Michel, B., Puel, M., Volteau, M., Touchon, J., Verny, M., & Dubois, B. (2007). Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: A longitudinal study. *Neurology*, 70(21), 2016-2016.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 20(1), 11-21.
- Sheikh, J.I. & Yesavage, J.A. (1986). Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. In *Clinical gerontology: A guide to assessment and intervention*. New York: Haworth Press.
- Simons, J. S., & Spiers, H. J. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(8), 637-648.
- Solomon, P. R., Hirschoff, A., Kelly, B., Relin, M., Brush, M., DeVeaux, R. D., & Pendlebury, W. W. (1998). A 7 minute neurocognitive screening battery highly sensitive to Alzheimer's disease. *Archives Of Neurology*, 55(3), 349-355.
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., ... & Park, D. C. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7(3), 280-292.
- Squire, L. R. (1992). Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 4(3), 232-243.
- Squire, L. R. (2009). Memory and brain systems: 1969–2009. *The Journal of Neuroscience*, 29(41), 12711-12716.
- Squire, L. R., & Zola, S. M. (1996). Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), 13515-13522.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253, 1380-1386.
- Sternberg, R. J. (2002). *Kognitivní psychologie*. Praha: Portál.



- Světová zdravotnická organizace (2013). *MKN–10: Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, desátá revize, aktualizované vydání k 1.1.2013*. Dostupné na: <http://www.uzis.cz/cz/mkn/index.html>
- Štěpánková, H., Bezdíček, O., Nikolai, T., Horáková, K., Lukavský, J., & Kopeček, M. (2015). Zpráva o projektu Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí. *E-psychologie*, 9(1), 43-64.
- Tekin, S., & Cummings, J. L. (2002). Frontal–subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *Journal of psychosomatic research*, 53(2), 647-654.
- Telecká, S. (2006). Kognitivní deficit u vaskulární demence. In M. Preiss, & H. Kučerová. *Neuropsychologie v neurologii*. Praha: Grada.
- Topinková, E., Jiráček, R., & Kožený, J. (2002). Krátká neurokognitivní baterie pro screening demence v klinické praxi: Sedmiminutový screeningový test. *Neurologie pro praxi*, 2, 232-328.
- Topinková, E., Kožený, J., Jiráček, R., Tošnerová, T., & Reisinglová, M. (n.d.). *7 minutový screeningový test pro rozpoznání demence v klinické praxi*. Praha: Janssen-Cilag.
- Traykov, L., Baudic, S., Raoux, N., Latour, F., Rieu, D., Smagghe, A., & Rigaud, A. S. (2005). Patterns of memory impairment and perseverative behavior discriminate early Alzheimer's disease from subcortical vascular dementia. *Journal of the neurological sciences*, 229, 75-79.
- Tulving, E., & Pearlstone, Z. (1966). Availability versus accessibility of information in memory for words. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 5, 381-39
- Urbanová, B., Tomek, A., Mikulík, R., Magerová, H., Sheardová, K., Hořínek, D., & Hort, J. (2012). Vztah vaskulárních rizikových faktorů a Alzheimerovy choroby. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 75/108(5).
- Urbanová, M., Vyhnálek, M., Nikolai, T., Michalec, J., Sheardová, K., Laczó, J., Hudeček, D., & Hort, J. (2014). Validita Testu 16 slov pro diferenciální diagnostiku demence Alzheimerova typu a behaviorální formy frontotemporální demence. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 77/110(5), 576-581.
- Van Straaten, E. C., Fazekas, F., Rostrup, E., Scheltens, P., Schmidt, R., Pantoni, L., ... & Wahlund, L. O. (2006). Impact of White Matter Hyperintensities Scoring Method on Correlations With Clinical Data The LADIS Study. *Stroke*, 37(3), 836-840.
- Vasquez, B. P., & Zakzanis, K. K. (2015). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: A meta-analysis. *Journal of neuropsychology*, 9(1), 109-136.

- Vogel, A., Mortensen, E. L., Gade, A., & Waldemar, G. (2007). The Category Cued Recall test in very mild Alzheimer's disease: discriminative validity and correlation with semantic memory functions. *European journal of neurology*, 14(1), 102-108.
- Vyhnálek, M. M., Laczó, M. J., Nikolai, M. T., Sheardová, K., & Hort, J. (2012). Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci ve světle nových diagnostických kritérií. *Neurologie pro praxi*, 13(6), 334-337.
- Vyhnálek, M., Nikolai, T., Anděl, R., Nedělská, Z., Rubínová, E., Marková, H., ... & Hort, J. (2014). Neuropsychological correlates of hippocampal atrophy in memory testing in nondemented older adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 42(s3), S81-S90.
- Westman, E., Cavalin, L., & Wahlund, L. O. (2016). Volumetric MRI as a Diagnostic Tool in Alzheimer's Disease. *Immunotherapy and Biomarkers in Neurodegenerative Disorders*, 181-198.
- Wetterling, T., Kanitz, R. D., & Borgis, K. J. (1996). Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke*, 27(1), 30-36.
- Wheeler, M. A., Stuss, D. T., & Tulving, E. (1995). Frontal lobe damage produces episodic memory impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1(06), 525-536.
- Wu, C. C., Mungas, D., Petkov, C. I., Eberling, J. L., Zrelak, P. A., Buonocore, M. H., ... & Jagust, W. J. (2002). Brain structure and cognition in a community sample of elderly Latinos. *Neurology*, 59(3), 383-391.
- Zimmerman, M. E., Katz, M. J., Wang, C., Burns, L. C., Berman, R. M., Derby, C. A., ... & Lipton, R. B. (2015). Comparison of "Word" vs. "Picture" version of the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) in older adults. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(1), 94-100.
- Zimmerman, M. E., Pan, J. W., Hetherington, H. P., Katz, M. J., Verghese, J., Buschke, H., ... & Lipton, R. B. (2008). Hippocampal neurochemistry, neuromorphometry, and verbal memory in nondemented older adults. *Neurology*, 70(18), 1594-1600.

## Přílohy

### Příloha 1: Výsledky testů normality rozložení dat

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	D	df	Sig.	W	df	Sig.
Věk	,068	104	,200*	,974	104	,040
Počet let vzdělání	,158	103	,000	,945	103	,000
MMSE	,195	104	,000	,888	104	,000
GDS	,167	104	,000	,907	104	,000
Fazekas	,246	100	,000	,898	100	,000
Levý hipokampus (adj.)	,088	90	,084	,956	90	,004
Pravý hipokampus (adj.)	,078	90	,200*	,986	90	,454
Spontánně vybaveno	,110	104	,003	,970	104	,017
Celkem vybaveno	,344	104	,000	,568	104	,000

a. Lillieforsova korekce hladiny významnosti

\*. Toto je spondní hranice skutečné hladiny významnosti.